

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2017

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 17/11/2017

Par Samuel NORMAND

Né le 14/05/1986 à Saint-Benoît-la-Forêt - France

ROLE DE LA SURCONSOMMATION DE GLUCIDES A INDICE GLYCEMIQUE ELEVE
DANS LA CARCINOGENESE DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Guillaume PENEL
Assesseurs :	Madame le Docteur Céline CATTEAU
	Madame le Docteur Cécile OLEJNIK
	<u>Madame le Docteur Sarah LHOMME</u>

ACADEMIE DE LILLE

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

-*~*~*~*~*~*~*~*~*~*

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
PLACE DE VERDUN
59000 LILLE

-*~*~*~*~*~*~*~*~*~*

Président de l'Université	:	Pr. X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr E. DEVEAUX
Assesseurs	:	Dr E. BOCQUET, Dr L. NAWROCKI et Pr G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodentiques, Biomatériaux, Biophysique et Radiologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVAUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable de la Sous-Section des Sciences biologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Conservatrice-Endodontie
A. BLAZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la santé, Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable de la Sous-Section de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable de la Sous-Section d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation, Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques
P. ROCHER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
L.ROBBERECHT	Odontologie Conservatrice - Endodontie

M. SAVIGNAT	Responsable de la Sous-Section des Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable de la Sous-Section de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL
Professeur des Universités – Praticien hospitalier
Sous-section Sciences Biologiques

Docteur en chirurgie dentaire
Doctorat de l'université René Descartes (Paris V)
CES d'Odontologie Chirurgicale
Habilité à diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire
Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques.

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de présider cette thèse.
J'en suis fort honoré.
Je vous remercie pour les conseils que vous m'aviez donné sur le choix de mon
sujet, ils m'ont été très utiles.
J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos espérances.

Madame le Docteur Céline CATTEAU

Maître de conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-Section Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé et Odontologie
Légale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Responsable de la Sous-Section Prévention et Épidémiologie, Économie de la
Santé et Odontologie légale

Docteur de l'Université d'Auvergne-Discipline Odontologie

Master II Recherche « Santé et Populations », Spécialité Évaluation en Santé &
Recherche Clinique – Université Claude Bernard Lyon I

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Formation à la sédation consciente par administration de MEOPA pour les soins
dentaires

Formation certifiante « concevoir et évaluer un programme éducatif adapté au
contexte de vie d'un patient »

Secrétaire générale de la Société Française de Gérontologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.
Vous avez fait preuve de disponibilité et de gentillesse à mon égard.
Veuillez ainsi accepter toute l'expression de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CERSD
Sous-Section Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Master 2 Recherche Biologie-Santé spécialité Biologie Cellulaire.

Votre présence dans ce jury m'honore.
Vous avez accepté spontanément d'y prendre part.
Aussi, vous m'avez apporté des conseils forts utiles à la mise en œuvre de ce travail.
Je tiens à vous faire part, pour cela, de mes remerciements les plus sincères.

Madame le Docteur Sarah Lhomme

Assistante Universitaire – Praticien Hospitalier

Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique,
Anesthésiologie et Réanimation

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doctorat de l'Université de Lille 2

Master 1 de Biologie Cellulaire
CES de Parodontologie (Paris V)
DUICP (Paris VII).

Vous avez accepté de diriger mon travail malgré les circonstances quelques peu difficiles.

Pour cela je tiens à vous exprimer toute ma gratitude.

Ce travail n'aurait pas pu être mené à son terme sans vos conseils.

Merci pour l'intérêt porté à ce projet. Vos idées m'ont permis de l'enrichir.

Table des matières

Introduction	12
1 Rappels biochimiques sur les glucides	13
1.1 Introduction des glucides dans le régime alimentaire occidental	13
1.2 Glucides et addiction	16
1.3 Les glucides	18
1.4 Métabolisme des glucides	19
1.4.1 Assimilation des glucides alimentaires	19
1.4.2 Catabolisme	20
1.4.2.1 Glycolyse	20
1.4.2.2 Cycle de Krebs (catabolisme en milieu aérobie)	21
1.4.2.3 Phosphorylation oxydative (catabolisme en milieu aérobie)	21
1.4.2.4 Fermentation lactique (catabolisme en milieu anaérobie)	21
1.5 Indice glycémique	22
2 Rôle des glucides dans la carcinogène des VADS	24
2.1 Cancers des VADS	24
2.1.1 Epidémiologie	24
2.1.2 Carcinogène	24
2.1.2.1 Caractéristiques et facteurs de risque	24
2.2 Métabolisme glucidique des cellules cancéreuses dans les VADS	27
2.3 Hyperglycémie, insuline, diabète, et cancers des VADS	29
2.3.1 Epidémiologie du diabète	29
2.3.2 Hyperglycémie, insuline et diabète	30
2.3.3 Rôles dans les cancers des VADS	31
2.4 Obésité et cancers des VADS	32
2.4.1 Epidémiologie de l'obésité	32
2.4.2 Rôle dans les cancers des VADS	32
2.5 Facteurs de croissance et cancers des VADS	33
2.5.1 Système IGF	33
2.5.2 Alimentation riche en glucides et IGF	34
2.5.3 Rôle dans les cancers des VADS	34
2.5.3.1 Voies de signalisation issues de l'IGF-1R	34
2.5.3.2 Rôle de l'IGF-1 et de l'IGFBP-3	36
2.5.4 EGF, VEGF, glucides et cancers des VADS	37
2.6 Glycosylation des protéines et cancers des VADS	38
2.7 Stress oxydatif et cancers des VADS	39
2.7.1 Stress oxydatif issu du métabolisme cellulaire	39
2.7.2 Stress oxydatif par glycation des protéines cellulaires	39

2.7.3	Diminution des effets des antioxydants	41
2.7.4	Stress oxydatif par diminution du glutathion intracellulaire	41
2.8	Inflammation chronique et cancers des VADS.....	42
2.8.1	Inflammation aiguë et inflammation chronique	42
2.8.2	Glucides, inflammation chronique et cancer des VADS.....	43
2.8.3	Mécanismes inflammatoires	44
2.8.4	Rôle de l'inflammation chronique dans l'initiation, la promotion et la progression des tumeurs	45
2.8.4.1	Initiation	45
2.8.4.2	Promotion	45
2.8.4.3	Progression.....	46
2.8.5	Rôle du microenvironnement inflammatoire	46
2.8.6	Cellules associées à la tumeur.....	46
2.8.6.1	Les macrophages associés aux tumeurs.....	47
2.8.6.2	Les lymphocytes T associés aux tumeurs	47
2.8.6.3	Les fibroblastes associés aux tumeurs.....	48
3	Conclusion.....	50
	Glossaire	51
	Références bibliographiques	57
	Table des illustrations	66

Introduction

Plus de 600 000 nouveaux cas de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) apparaissent chaque année dans le monde (1, 2). Leur incidence est en augmentation constante depuis 1973 malgré la diminution significative de la consommation de tabac depuis 1965 (3, 4).

Le cancer étant une pathologie multifactorielle, l'étude d'autres facteurs de risque semble nécessaire.

Le régime alimentaire occidental, caractérisé par une surconsommation de glucides, a été associé à certains cancers, notamment celui du poumon (5), du côlon (6) et celui du sein (7). Il pourrait donc avoir un impact sur celui des VADS.

Etudier la possibilité d'une telle association présente un intérêt majeur pour les Chirurgiens-dentistes. En effet, les VADS correspondent à notre sphère d'activité, et nous donnent ainsi un rôle prépondérant dans la détection de toutes lésions précancéreuses (leucoplasie, érythroplasie, lichen plan buccal...(8)) et cancéreuses (carcinome épidermoïde, lymphome malin, sarcome, adénocarcinome...(9))

De plus, la consommation de sucres est un facteur de risque important dans l'étiologie de la maladie carieuse (10) : il fait donc l'objet d'une attention particulière pour le Chirurgien-dentiste.

Le but de ce travail, est d'expliquer la possibilité d'un lien entre surconsommation de glucides à indice glycémique (IG) élevé et cancers des VADS.

Après un rappel biochimique sur les divers glucides et leur importance dans notre régime alimentaire actuel, nous étudierons leurs rôles dans le métabolisme général. Puis nous aborderons les conséquences biologiques et pathologiques causées par la surconsommation de glucides et comment celles-ci pourraient favoriser la carcinogénèse des VADS.

1 Rappels biochimiques sur les glucides

1.1 Introduction des glucides dans le régime alimentaire occidental

Nos ancêtres (Homo Habilis), apparus il y a 3 millions d'années, étaient chasseurs-cueilleurs. De ce fait, leur régime alimentaire était principalement composé de fruits et légumes, graines, noix, graisses animales, viandes, poissons et œufs (11, 12).

Les glucides, issus de leur régime, étaient caractérisés par un IG peu élevé et représentaient une part relativement faible de leur alimentation (11). La seule source de « sucres libres » (glucides simples ayant un IG élevé) était représentée par le miel (13). Ce type d'alimentation qualifié de « régime paléolithique » perdura pendant la majeure partie de notre histoire (12).

Lors de la période néolithique (8000 av. JC), l'agriculture se développe et les premières céréales cultivées apparaissent. Ceci permit le développement des civilisations. Les céréales cultivées, riches en glucides, vont depuis, prendre une part de plus en plus importante dans notre alimentation (12, 14).

Un second changement plus marquant, apparaît avec la découverte de la canne à sucre puis de la betterave sucrière dont sera issu, par un processus de raffinage, le saccharose, également appelé « sucre raffiné » ou plus simplement « sucre » (13).

La canne à sucre est connue depuis 6000 ans en Inde et dans le Pacifique. Les populations la consommaient telle quelle en la mastiquant (13).

Vers 325 avant J-C, un amiral d'Alexandre le Grand découvrit que cette plante était cultivable et que l'on pouvait en extraire du sucre cristallisé. Cependant celui-ci ne rencontra pas un franc succès et fut considéré, en Europe, comme un médicament jusqu'à la fin du moyen-âge. Le sucre de canne devint populaire à partir des années 1750. A cette époque, il est produit uniquement à partir de la canne et provient principalement des îles Caraïbes (13).

Le blocus économique, imposé à l'Angleterre en 1806 par Napoléon 1^{er}, entraîna une pénurie de sucre en Europe. Il fallait donc trouver un autre moyen d'en produire : l'élaboration de sucre de betterave débuta ainsi en France à partir de 1811 (13). Depuis, la canne et la betterave restent les principales sources de sucre (13).

La production mondiale de saccharose depuis 1760 n'a cessé d'augmenter et la tendance devrait se confirmer d'ici 2025 (Illustration n°1).

De plus, elle demeure supérieure, en proportion, à l'augmentation de la population mondiale. Or, la consommation de sucre raffiné représente 95% de cette production (le reste étant destiné à un usage industriel). Ceci met en évidence une consommation moyenne par individu exponentielle.

Année	Production mondiale de sucre (en Millions de tonnes)	Population mondiale (en milliards d'habitants)
1760	0.15 (15)	0,7 (18)
1960	53 (16)	3 (18)
2015	171 (17)	7,4 (18)
2025	210 (17)	8 (18)

Illustration n°1 : Evolutions comparées de la production mondiale de sucre et de la population mondiale depuis 1760.

Il convient également d'évoquer la place qu'occupent les sodas et jus de fruits dans notre alimentation. La consommation mondiale augmente de manière continue. De plus, la quantité consommée dans les pays occidentaux est nettement supérieure à la moyenne mondiale (Illustration n°2).

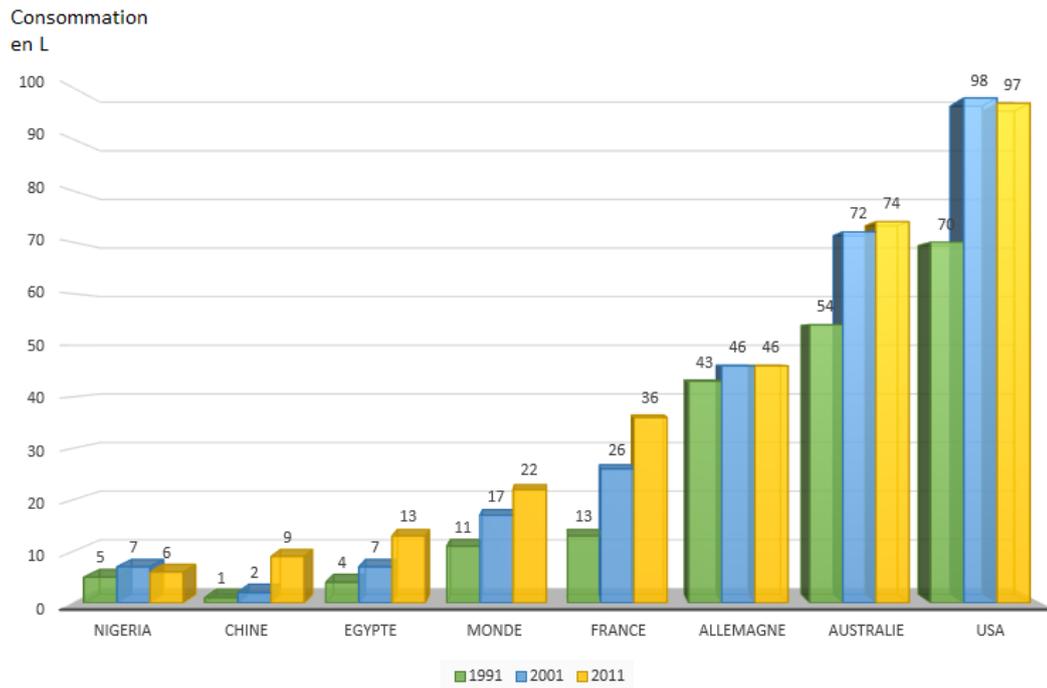


Illustration n°2 : Consommation de boissons sucrées par habitant dans le monde en 1991, 2001 et 2011 (19, 20).

Enfin, la proportion des différents nutriments dans le régime alimentaire a considérablement évolué au cours de l'histoire. La proportion de sucres libres (ou sucres ajoutés) représentait 2% des apports énergétiques journaliers (AEJ) au paléolithique. Elle s'élevait à 10% en 1991 et atteignait 18% en 2011 (Illustration n°3).

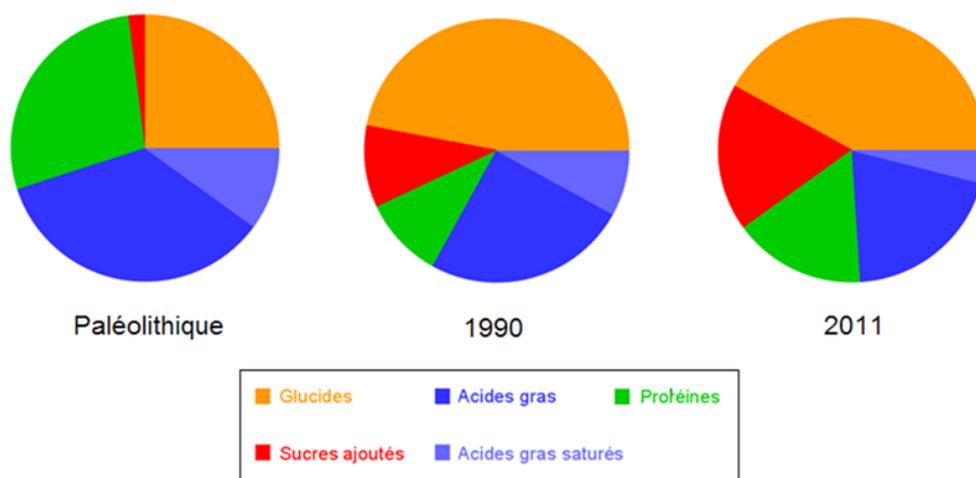


Illustration n°3 : Part des nutriments dans le régime alimentaire au cours de l'histoire (21, 22).

Nous le comprenons, notre alimentation s'est radicalement transformée en quelques centaines voire dizaines d'années, intervalle de temps négligeable à l'échelle de l'humanité. Or nos gènes et notre physiologie ont peu évolué (11, 12).

Le corps humain essaye de s'adapter face à ce nouveau régime alimentaire.

Certains médecins diététiciens conseillent ainsi le retour à l'alimentation paléolithique en limitant les produits issus de l'industrialisation (11, 23, 24).

De plus, selon l'OMS, la consommation de sucres ajoutés devrait être inférieure à 10 % (5% idéalement) de l'apport énergétique journalier (10). Or, ce pourcentage est de 18 actuellement.

1.2 Glucides et addiction

Le goût sucré est lié au plaisir et possède une dimension affective. C'est un goût majeur dont le manque crée un sentiment de frustration.

Ce goût est inné. Il provoque chez le nouveau-né une mimique de plaisir contrairement aux goûts salé, amer et acide, qui nécessiteront du temps avant d'être acceptés (25).

L'attirance pour le goût sucré est un élément important qui a permis la survie de l'espèce humaine : nos ancêtres chasseurs-cueilleurs devaient faire face à des périodes de manque alimentaire (11) et le goût pour le sucre, en raison de l'énergie qu'il procure, était un élément de motivation dans la recherche de nourriture (25).

Cette attirance persiste aujourd'hui. Mais de nos jours, le sucre raffiné n'est plus un produit « de luxe » et reste facilement accessible (25).

La surconsommation d'aliments et de boissons sucrées pourrait être comparée à de la toxicomanie. Ceci a été mis en évidence par plusieurs expérimentations effectuées sur des rats de laboratoire qui avaient le choix entre de la cocaïne et du saccharose. La grande majorité des animaux (94%) préféraient le goût sucré de la saccharine et du saccharose.

Malgré une intoxication préalable à la cocaïne et une augmentation de ses doses, la préférence pour la saccharine demeurait (26, 27).

Le potentiel addictif du saccharose est le résultat de notre hypersensibilité pour le sucré : nos récepteurs ne sont pas adaptés à de fortes concentrations en sucres.

L'hyperstimulation de ces récepteurs par les régimes riches en sucres des sociétés modernes, générerait un signal de récompense élevé dans le cerveau.

Cela neutraliserait les mécanismes de maîtrise de soi et conduirait à sa dépendance (26).

L'industrie l'a bien compris, et s'est largement servie du principe addictif du sucre en le « surajoutant » dans des produits divers afin d'en augmenter leur consommation. En effet, près de 70% des aliments issus de la grande distribution contiendraient des sucres ajoutés et leur quantité moyenne serait globalement six fois supérieure à la quantité de sucres présents à l'état naturel (Illustration n°4).

De plus, certains aliments, apparemment sains (produits pour nourrissons, fruits et légumes, céréales, produits laitiers) en contiendraient une part relativement élevée. On parle alors de sucres « cachés » (10, 28) en raison des termes utilisés pour désigner ces ingrédients (dextrose, glucose, glucose-fructose, sirop de maïs, sirop de riz, maltodextrine, jus de fruit concentré, miel, mélasse, malt d'orge, jus de canne, caramel,...) (28).

Catégories alimentaires	Quantité moyenne de sucres pour 100g (produits avec et sans sucres ajoutés)	% de produits avec sucres ajoutés	Quantité moyenne de sucres pour 100g (produits sans sucres ajoutés)	Quantité moyenne de sucres pour 100g (produits avec sucres ajoutés)
Collations et bonbons	27.4	86.0	3.0	31.4
Aliments pour nourrissons	13.3	47.7	7.6	19.5
Fruits et légumes	12.4	34.8	9.1	18.5
Céréales	7.5	38.0	1.6	17.1
Boissons	12.5	78.7	3.9	14.8
Produits laitiers	4.7	29.6	2.1	10.7
Pains	3.8	70.6	1.6	4.7
Plats préparés	3.5	75.8	1.8	4.1
Aliments protéinés (viandes, poisson, soja)	2.7	56.6	2.1	3.2
total	14.1	66.0	3.0	19.8

Illustration n°4 : Quantités de sucres (ajoutés ou non), en fonction du type d'aliment industriel (28).

1.3 Les glucides

Les glucides ou « oses » sont les molécules organiques les plus abondantes sur la Terre. Composés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, ils jouent un rôle primordial dans les processus de la vie du monde animal et végétal (29, 30).

Ils possèdent plusieurs rôles biologiques (29, 30) :

- Au niveau extracellulaire, ils soutiennent et protègent les tissus sous forme de glycosaminoglycanes, et sont impliqués dans les processus de reconnaissance cellulaire sous forme de glycoprotéines et glycolipides.

- Au niveau intracellulaire, ils ont un rôle de production et de mise en réserve d'énergie. Ils servent à la synthèse d'autres molécules (glycoprotéines, macromolécules, ADN) et participent aux différentes réactions biochimiques du fonctionnement cellulaire.

Les glucides sont classés en fonction du nombre d'unités qui les composent (mono, di, oligo ou poly- saccharide) et peuvent être liés à des protéines ou des lipides (glycoprotéines ou glycolipides) (29, 30).

Les sucres simples présents dans notre alimentation sont représentés en majorité par le glucose, le fructose, le saccharose et le lactose (Illustration n°5).

Le saccharose se compose d'une molécule de glucose reliée à une molécule de fructose par une liaison o-glycosidique. Le lactose se compose, de la même manière, d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose (29, 30).

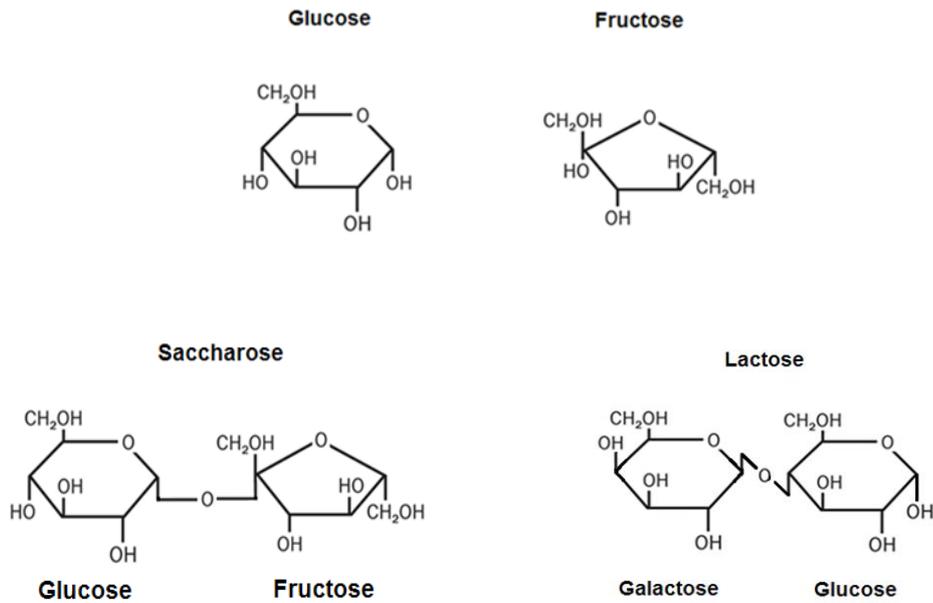


Illustration n°5 : Molécules de glucose, fructose, saccharose et lactose (29, 30).

Chez l'homme, tous les polysaccharides ne sont pas hydrolysables. Ainsi, les glucides complexes présents dans notre alimentation seront principalement représentés par l'amidon contenu dans les céréales, les farines et certains légumes (29, 30).

1.4 Métabolisme des glucides

1.4.1 Assimilation des glucides alimentaires

Afin de maintenir leur survie et leur fonctions, les cellules ont besoin d'un apport constant en énergie. Celle-ci leur serait apportée par les glucides alimentaires qui, après avoir été ingérés, seraient digérés au niveau de l'intestin pour produire du glucose (29, 31).

Ce dernier franchirait la barrière intestinale afin de rejoindre la circulation sanguine. Le glucose serait alors stocké dans les hépatocytes sous forme de glycogène par le processus de glycogénogenèse (fabrication d'une macromolécule constituée de nombreuses de molécules de glucose, grâce à l'enzyme glycogène synthase) (29, 31).

A l'inverse, lorsque la glycémie diminue, le foie produirait du glucose (par néoglucogénèse ou glycogénolyse) et le relâcherait dans la circulation sanguine afin de réguler cette constante (29, 31).

1.4.2 Catabolisme

Le catabolisme du glucose est un ensemble de réactions chimiques libérant de l'énergie. Cette énergie sera utilisée pour la phosphorylation de l'ADP en ATP (adénosine 5'-triphosphate). Le glucose sera dégradé et utilisé par les cellules de l'organisme ayant besoin d'énergie par les processus de glycolyse, cycle de Krebs, phosphorylation oxydative et fermentation lactique (29, 31) (Illustration n°6).

Etapes	Produits directs	Rendement final en ATP par molécule de glucose
Glycolyse	2 NADH	3
	2 ATP	2
Cycle de Krebs (étape préalable)	2 NADH	5
Cycle de Krebs + Phosphorylation oxydative	6 NADH	15
	2 FADH ₂	3
	2 GTP	2
Total		30

Illustration n°6 : Produits issus du catabolisme du glucose à rendement énergétique (31).

1.4.2.1 Glycolyse

Elle s'effectue dans le cytoplasme grâce à des enzymes et ne nécessite pas d'oxygène. Elle permet la production de 2 molécules de pyruvate, NADH et ATP (immédiatement utilisables).

La poursuite du catabolisme du glucose se réalise différemment selon la présence d'oxygène (milieu aérobie) ou non (milieu anaérobie) (29, 31).

1.4.2.2 Cycle de Krebs (catabolisme en milieu aérobie)

Les deux pyruvates issus de la glycolyse sont dirigés vers la matrice mitochondriale.

Il sont décarboxylés par un complexe enzymatique (complexe de la pyruvate déshydrogénase) produisant 2 molécules de CO₂, de NADH et d'acétylcoenzyme (acétyl CoA).

Les deux acétyl CoA entrent ensuite dans le cycle de l'acide citrique (ou cycle de Krebs) où il sont couplés chacun à une molécule d'oxaloacétate formant 2 acides citriques. Ces derniers sont progressivement oxydés produisant 4 molécules de CO₂, 6 molécules de NADH, 2 molécules de GTP et de FADH₂ (29, 31).

1.4.2.3 Phosphorylation oxydative (catabolisme en milieu aérobie)

Les NADH et FADH₂ sont ensuite dirigés vers la membrane interne mitochondriale où ils transfèrent leurs électrons à la chaîne de transport d'électrons. Ce transfert libère de l'énergie utilisée par l'ATP synthase pour la synthèse d'ATP. Cette réaction permet l'oxydation (ou dégradation) complète du glucose et fournit 30 molécules d'ATP.

L'inconvénient de la phosphorylation oxydative est la production d'espèces réactives de l'oxygène telles que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'ion superoxyde O₂⁻ et le radical hydroxyde OH⁻.

Leur implication dans le métabolisme des cellules cancéreuses sera vu ultérieurement (29, 31).

1.4.2.4 Fermentation lactique (catabolisme en milieu anaérobie)

En milieu sous-oxygéné, une cellule ne peut pas dégrader complètement le glucose (la mitochondrie n'étant pas fonctionnelle).

Les deux pyruvates issus de la glycolyse sont alors transformés en acide lactique (lactate) avec consommation des deux NADH également issus de la glycolyse.

Ce processus ne produit pas d'ATP (29, 31).

1.5 Indice glycémique

L'indice glycémique (IG) est une mesure physiologique qui permet de classer les aliments selon leur capacité à induire une augmentation de la glycémie après leur ingestion (32, 33). La quantité et la nature des glucides contenus dans ces aliments déterminent cet indice. La glycémie normale à jeun est comprise entre 0.7 et 1.10 g/L (33).

L'IG des aliments est attribué par comparaison avec celui du glucose qui est de 100 (34). Les aliments ayant un IG faible vont être digérés et absorbés lentement au niveau de la barrière intestinale. Ces glucides dit « lents » provoqueront une faible élévation de la glycémie. A l'inverse, les aliments dont l'IG est élevé (glucides dits « rapides ») induiront une élévation importante de la glycémie (33, 34) (Illustration n°7). Par exemple, la glycémie s'élève à 1.33 g/L une heure après l'ingestion d'aliments dont l'IG est de 60.

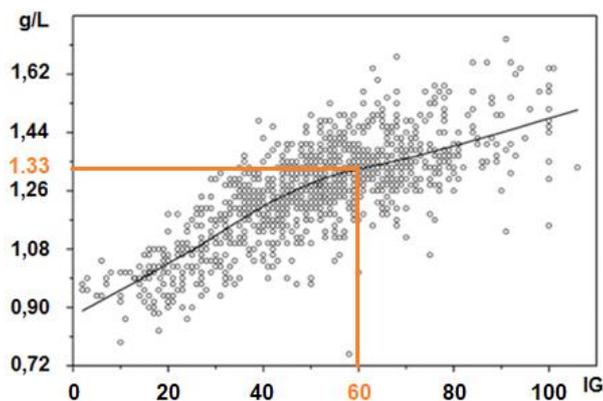


Illustration n°7 : Variation du pic de glycémie en fonction de l'IG une heure après le repas (35).

Les produits issus de l'industrie agroalimentaire composent la majeure partie de nos repas et possèdent quasiment tous un IG élevé (11, 33). A l'inverse, la nourriture de nos ancêtres possédait globalement un IG faible ou moyen (11, 21) (Illustration n°8).

IG faible (10-40)	IG moyen (40-60)	IG élevé (60-100)
<ul style="list-style-type: none"> - Fructose - Légumes verts - Salade - Oignons - Lentilles - Haricots - Carottes crues - Pain de seigle - Raisin - Oranges - Pommes - Cerises - Noix - Yoghourt (sans sucres ajoutés) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pain multicéréales - Farine complète T150 - Pâtes - Patates douces - Raisins secs - Bananes 	<ul style="list-style-type: none"> - Glucose - Sirop de maïs à haute teneur en fructose - Saccharose - Pain blanc - Farine blanche T55 - Riz blanc - Pommes de terre - Sodas - Céréales petit-déjeuner - Barres chocolatées

Illustration n°8 : IG des aliments courants (33, 36).

Remarque : Le sirop de maïs, riche en fructose, ajouté dans de nombreux aliments, nous paraît plus « sain » que le saccharose ou le sirop de glucose, car l'IG du fructose est plutôt faible (environ 15 (36)). Cependant, il contient également du glucose. Ainsi, il semblerait que les conséquences de ce sirop et du saccharose sur l'élévation de la glycémie soient identiques (37).

2 Rôle des glucides dans la carcinogenèse des VADS

2.1 Cancers des VADS

2.1.1 Epidémiologie

Les cancers des VADS concernent les cavités orale et nasale, le pharynx, le larynx et les ganglions lymphatiques cervicaux (1, 2, 3). Avec 600 000 nouveaux cas chaque années et 300 000 décès, ils représentent le 6ème cancer le plus fréquent dans le monde (1, 2).

Cliniquement très divers, le type histologique le plus fréquent est représenté par le carcinome épidermoïde. Très agressif, il se caractérise par une invasion importante des tissus environnants et par la formation de nombreuses métastases (1, 2).

La morbidité associée est élevée, avec des répercussions tant sur le plan fonctionnel (aphasie, dysphagie ...) que sur le plan esthétique (défiguration par hémimandibulectomie...) (2). A un stade avancé, ces cancers présentent un taux de survie faible (entre 50 et 60%) (1, 38). Leur diagnostic précoce est donc un élément majeur de la prise en charge thérapeutique (2).

2.1.2 Carcinogenèse

2.1.2.1 Caractéristiques et facteurs de risque

La carcinogenèse est un processus multifactoriel et multi-étapes caractérisé par l'accumulation de mutations de la molécule d'ADN dans les cellules (4).

Les facteurs carcinogènes sont classés selon leur influence :

- 1) Les facteurs primaires : produits chimiques, facteurs physiques, virus. Ils modifient l'ADN et l'ARN (39, 40) ;
- 2) Les facteurs secondaires : hérédité, facteurs génétiques (39, 40) ;
- 3) Les facteurs favorisants : alimentation, âge, sexe, facteurs géographiques (39, 40).

Les principaux facteurs de risque des cancers des VADS sont : le tabac, l'alcool et le papilloma virus (HPV) (41).

D'autres causes ont également été évoqués (41) : le Paan (ou chewing-gum indien), les aliments salés ou en conserve, l'hygiène bucco-dentaire (HBD), le risque professionnel lié à certaines poussières, l'exposition aux radiations, le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les facteurs génétiques.

La carcinogenèse se déroule en trois étapes principales : l'initiation, la promotion, puis la progression (pendant laquelle s'acquiert le caractère de malignité) (Illustration n°9).

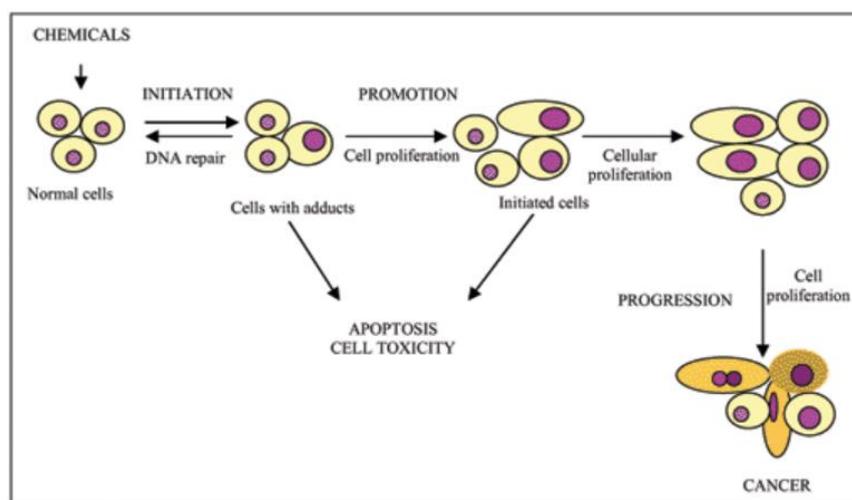


Illustration n°9 : Etapes de la carcinogenèse (42).

1) L'initiation débute par une lésion de la molécule d'ADN provoquée par un agent carcinogène. Si ce défaut n'est pas réparé, il sera reproduit et transmis aux cellules-filles. Cependant, si aucune modification génétique supplémentaire n'intervient, la promotion n'aura pas lieu (39).

2) L'accumulation de transformations (ayant lieu lors de la promotion) déclenchera un phénotype cellulaire de type néoplasique permettant une croissance autonome. Le promoteur est généralement un agent non carcinogène intervenant sur les récepteurs membranaires à la manière d'un facteur de croissance ou d'une hormone. Il devra intervenir plusieurs fois afin d'induire de réelles altérations génétiques (39).

3) Enfin, lors de la progression, d'importantes altérations du caryotype sont retrouvées, accompagnées par de nombreux réarrangements et anomalies génétiques. Ceci confère à la cellule un phénotype malin et la capacité de provoquer le décès de l'hôte (39). A l'issue de la progression les cellules cancéreuses auront acquis les caractéristiques suivantes :

- Une instabilité génétique (39, 40) ;
- La reprogrammation majeure de leur métabolisme (40) ;
- Un potentiel de réplication illimité (38) ;
- Une prolifération cellulaire non-contrôlée (39, 40) ;
- Une insensibilité aux signaux tentant de stopper leur prolifération (38, 40) ;
- Une capacité à échapper à l'apoptose (38, 40) ;
- Une augmentation de l'angiogenèse (38, 40) ;
- La capacité d'envahir les tissus environnants (39, 40) ;
- La capacité de produire des métastases (38, 39, 40).

Ces caractéristiques acquises citées ne seraient pas suffisantes pour expliquer la carcinogenèse.

D'une part, les recherches de ces dernières années suggèrent que l'association des cellules tumorales avec les cellules non-tumorales jouent un rôle prépondérant dans la carcinogenèse, en particulier dans les VADS. Cette association, conduite par des mécanismes inflammatoires, constitue le microenvironnement tumoral (MET) (40, 43).

Cette partie sera détaillée dans le chapitre concernant l'inflammation chronique.

Il semblerait en effet que la surconsommation de glucides à IG élevé favorise l'inflammation chronique (44).

D'autre part, ce type d'alimentation aurait des répercussions sur le métabolisme cellulaire (catabolisme glucidique (45), activation des facteurs de croissance (24, 46), stress oxydatif (47), glycosylation (48) et glycation (49) des protéines) mais également sur certaines pathologies (diabète, obésité) (50).

Ces conséquences favoriseraient le développement et la progression des cancers des VADS.

2.2 Métabolisme glucidique des cellules cancéreuses dans les VADS

Les premiers êtres vivants utilisaient uniquement la glycolyse comme source d'énergie, l'atmosphère ne permettant pas la respiration.

Avec l'apparition de l'oxygène ils ont commencé à utiliser la phosphorylation oxydative permettant un meilleur rendement énergétique.

Cependant les mammifères continuent d'utiliser la glycolyse en parallèle de la phosphorylation oxydative. Cela leur permet de favoriser un mécanisme plutôt que l'autre, en fonction des conditions cellulaires (oxygénation) et de leurs besoins spécifiques, comme dans les tissus à renouvellement rapide.

Les cellules saines utilisent à 70% la phosphorylation oxydative (45).

Dans les années 1920 le docteur Warburg émit l'hypothèse selon laquelle les cellules cancéreuses utilisaient la glycolyse plutôt que la phosphorylation oxydative pour leurs apports énergétiques (45, 51). Selon lui, la phosphorylation oxydative était défectueuse dans les cellules tumorales (45).

Depuis, de nombreuses recherches ont confirmé que ces cellules cancéreuses utilisaient la glycolyse de manière importante (jusqu'à 64 %)(45). Bien qu'elles ne soient pas forcément privées d'oxygène (51), cela leur permet d'utiliser secondairement la phosphorylation oxydative (45, 52). Les chercheurs ont appelé cela « la glycolyse aérobie » ou « l'effet Warburg » (11, 45, 51).

Utiliser en priorité la glycolyse comme source d'énergie ne paraît pas « logique » : nous l'avons vu, cette voie métabolique fournit seulement 2 ATP pour une molécule de glucose alors que la phosphorylation oxydative en produit 30 (52). Cela signifie que pour produire 30 ATP une cellule cancéreuse devra métaboliser 15 molécules de glucose au lieu d'une seule (45).

De plus les cellules cancéreuses ont un besoin énergétique plus élevé que les cellules saines (11), nous pouvons donc raisonnablement supposer que la surconsommation de sucres libres dans notre régime alimentaire favorise la croissance et la survie des cellules cancéreuses.

D'ailleurs, La radiologie TEP scan (Tomographie par Emission de Positons), très utilisée pour la détection des cancers, repose sur cette caractéristique. En effet, un liquide composé d'un analogue du glucose radioactif (le 18F-fluoro-2-desoxyD-glucose ou FDG) est ingéré par le patient avant l'examen.

L'image obtenue permet la mise en évidence des zones où les cellules consomment le plus de glucose, donc aux tumeurs (11).

Les cellules tumorales compensent ce faible rendement énergétique de la glycolyse en surexprimant, les enzymes-clefs glycolytiques, ainsi que les transporteurs de glucose GLUT1 et GLUT3.

Ces transporteurs permettraient aux cellules un approvisionnement conséquent en glucose entraînant une augmentation importante de la synthèse de glycogène (11).

Ceci est en adéquation avec l'observation selon laquelle les cellules tumorales contiendraient de grandes quantités de glycogène (51).

Les facteurs conduisant les cellules transformées à « choisir » la glycolyse plutôt que la phosphorylation oxydative seraient (11, 45, 51, 52) :

- La faible oxygénation du micro-environnement ;
- L'altération de la fonction mitochondriale inhibant la phosphorylation oxydative ;
- La protection contre les espèces réactives de l'oxygène et les signaux apoptotiques lesquels seraient liés au fonctionnement mitochondrial ;
- Une production d'ATP par glycolyse plus rapide et adaptée à la croissance intensive des cellules cancéreuses ;
- Les produits de la glycolyse serviraient à la synthèse d'acides nucléiques et de métabolites indispensables à la tumorigenèse ;
- Les gènes favorisant la glycolyse induiraient de même la survie cellulaire ;
- L'acidification du micro-environnement, induite par la glycolyse, induirait l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques, favoriserait la croissance des cellules tumorales voisines et activerait les métalloprotéinases matricielles (MMPs) nécessaires à l'invasion et la formation des métastases.

Les cancers sont de nature très hétérogène et cette surutilisation de la glycolyse aérobie est variable en fonction du type de cancer (45). En ce qui concerne ceux des VADS, il semblerait que les cellules utilisent la glycolyse de façon prépondérante (52).

Ceci impliquerait une forte dépendance de ces cellules envers le glucose. Ainsi une concentration sanguine élevée en glucose favoriserait la croissance des cellules malignes (53).

Finalement, l'augmentation du flux de glucose intracellulaire conjuguée à l'utilisation importante de la glycolyse, favoriseraient la prolifération, la survie, la progression du cycle cellulaire et l'angiogénèse. Le phénotype hautement prolifératoire des cellules cancéreuses pourrait se maintenir uniquement avec des apports énergétiques suffisants.

Au fur et à mesure que la tumeur grandit elle deviendrait de plus en plus dépendante de glycolyse et de plus en plus vulnérable à un manque de glucose. A tel point que les cellules cancéreuses privées de glucose déclencheraient leur apoptose (11).

2.3 *Hyperglycémie, insuline, diabète, et cancers des VADS*

2.3.1 Epidémiologie du diabète

Le diabète est une maladie chronique évolutive caractérisée par une hyperglycémie constante, dont les complications sont diverses (parodontopathies, troubles oculaires, rétinopathie, neuropathies, sensibilité aux infections, néphropathies, maladies cardiovasculaires...) et provoquent un décès prématuré si aucun traitement n'est mis en place (54).

En 2014, 422 millions de personnes sont diagnostiquées diabétiques à travers le monde et l'OMS prévoit une augmentation de la prévalence pour les années à venir. Le nombre de décès lié à l'hyperglycémie, en 2012, était estimé à 3,5 millions (54).

L'origine de cette constante hyperglycémie est lié à une diminution de la production d'insuline par le pancréas et/ou à une inefficacité de celle-ci (54).

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, son rôle est de faire pénétrer le surplus de glucose dans les cellules de l'organisme et en particulier celles du foie, des graisses et des muscles (55). Son inefficacité serait lié à son manque de reconnaissance par

les cellules chargées d'absorber le glucose. Ce phénomène est connu sous le nom de résistance à l'insuline (56).

2.3.2 Hyperglycémie, insuline et diabète

Toute prise alimentaire va induire une hyperglycémie. Celle-ci va provoquer une hyperinsulinémie, c'est-à-dire une augmentation de la concentration en insuline (57). Ces élévations varient de manière importante selon le type de régime alimentaire et soulignent l'importance de ce dernier dans la prévalence du diabète (Illustration n°10).

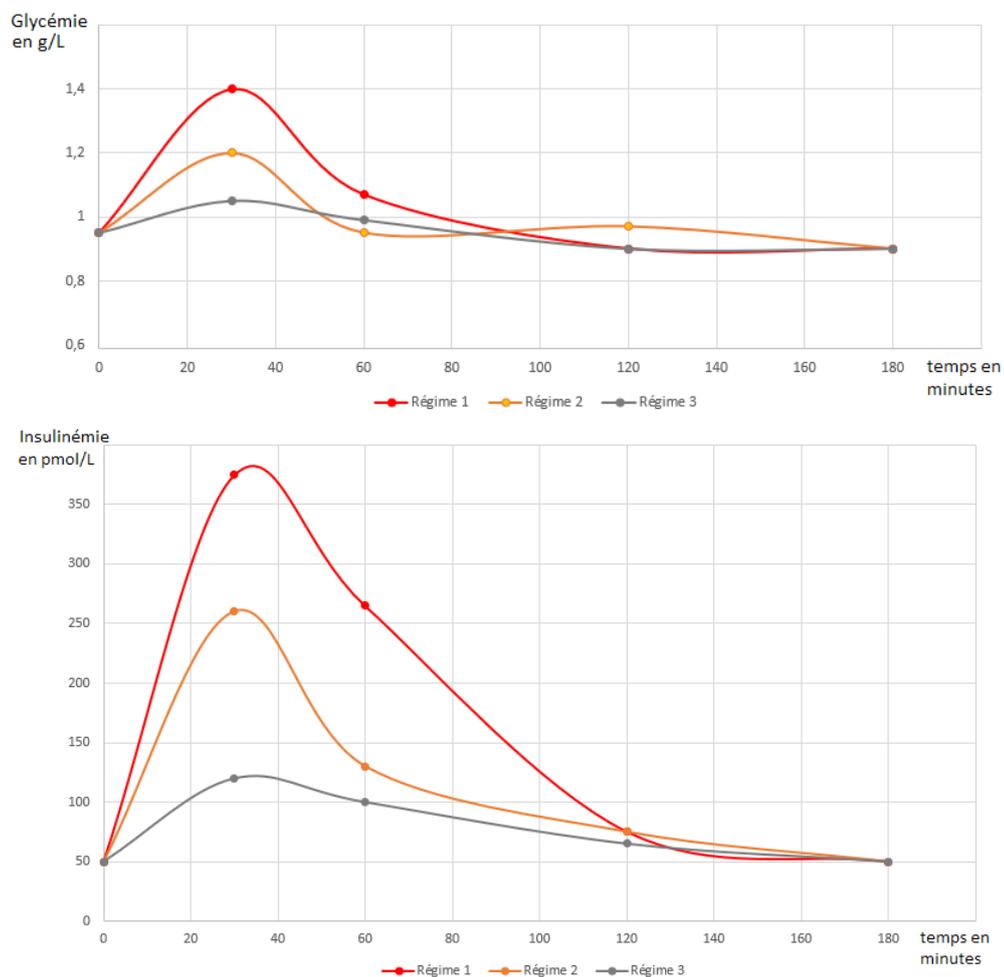


Illustration n°10 : Variation de la glycémie et de l'insulinémie en fonction de l'alimentation. Régime 1 : hyperglucidique à IG élevé, régime 2 : hypoglycémique à IG faible, régime 3 : hyperprotéiné à IG faible (57).

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie favoriseraient la résistance à l'insuline par l'augmentation de la production de N-acétylglucosamine, un dérivé du glucose, qui bloquerait le signal de l'insuline dans les cellules musculaires et graisseuses (58). (Le N-acétylglucosamine jouerait également un rôle dans la carcinogenèse des VADS (59). Il sera étudié dans la partie traitant de la glycosylation des protéines.)

La résistance à l'insuline est un état physiologique caractérisé par une concentration en insuline qui croît en fonction du temps (60). Elle précède le développement du diabète de type 2 (56). De plus, elle est associée à des niveaux anormalement élevés du facteur de croissance IGF-1 dont le rôle sera évoqué par la suite.

La surconsommation de glucides de notre régime alimentaire jouerait un rôle direct dans l'épidémie de diabète (5) en favorisant l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline. De même, un régime faible en glucides permet aux patients diabétiques de mieux contrôler leur glycémie (61).

Cette surconsommation jouerait également un rôle dans les complications pathologiques associées au diabète de type 2. En effet, une forte concentration en glucose perturbe la fonction des kératinocytes et entrave le processus de cicatrisation chez les patients diabétiques (48).

2.3.3 Rôles dans les cancers des VADS

L'hyperglycémie permettrait d'une part l'apport nécessaire en glucose aux cellules cancéreuses et, d'autre part, susciterait la prolifération cellulaire maligne, la résistance à l'apoptose et aux thérapies médicamenteuses (53).

L'insuline stimulerait la croissance, la progression des cellules cancéreuses de même que leur diffusion à distance par deux mécanismes (62) :

- En activant, lorsqu'elle est en excès, les récepteur à l'insuline et à l'IGF-1, impliqués dans la carcinogenèse (53) ;
- En diminuant la production par le foie des protéines de liaison inhibitrices de l'IGF-1, conduisant ce dernier à suractiver ses récepteurs (44, 53).

Il existerait donc une association entre le diabète de type 2 (par hyperinsulinémie, hyperglycémie) et le risque de cancer des VADS (62, 63).

2.4 Obésité et cancers des VADS

2.4.1 Epidémiologie de l'obésité

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m². Sa prévalence a augmenté dans la seconde moitié du vingtième siècle dans les pays développés. En France, le nombre de personnes obèses dépassait 15% en 2012 contre 6% dans les années 1980. L'obésité est souvent associée au diabète de type 2 (64).

De nombreux facteurs sont à l'origine de l'obésité : la « malbouffe », la surconsommation de lipides, la sédentarité, des facteurs génétiques... Actuellement, il semble assez évident que la surconsommation de glucides à IG élevé soit également l'un de ces facteurs (54, 65, 66, 67, 68).

2.4.2 Rôle dans les cancers des VADS

Bien que l'association entre obésité et cancers des VADS ne soit pas prouvée, certaines données suggéreraient un tel lien.

Premièrement, l'obésité serait associée à une activité accrue de l'IGF-1 (53) : le rôle des facteurs de croissance dans la carcinogénèse des VADS (69) sera détaillé dans la partie suivante.

Deuxièmement, l'obésité diminuerait le taux de survie pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de la langue (70, 71).

Enfin, les cellules adipeuses produisent de nombreuses cytokines tels que le FFA, le MCP1, le PAI-1 et le TNF- α l'interleukine 6, or, ces dernières interviendraient dans la régulation de la transformation maligne et dans la progression des cancers (53).

2.5 Facteurs de croissance et cancers des VADS

2.5.1 Système IGF

Le système IGF est un système de facteurs de croissance composé de ligands (IGF-1 et IGF-2), récepteurs membranaires (IGF-1R, IGF-2R et IR) et protéines de liaison (IGFBP-1 à 6). Il serait impliqué dans la croissance et le fonctionnement des cellules et tissus (40, 72), facilitant ainsi le développement de nombreux cancers (73).

Dans la circulation sanguine, les molécules d'IGF-1 sont pour la plupart rattachées à leur protéines de liaison spécifiques. Ces dernières diminuent la biodisponibilité d'IGF-1 (27) en l'empêchant de se lier à son récepteur (IGF-1R) (40, 72) (Illustration n°11). L'IGFBP-3 est la protéine de liaison la plus abondante (74).

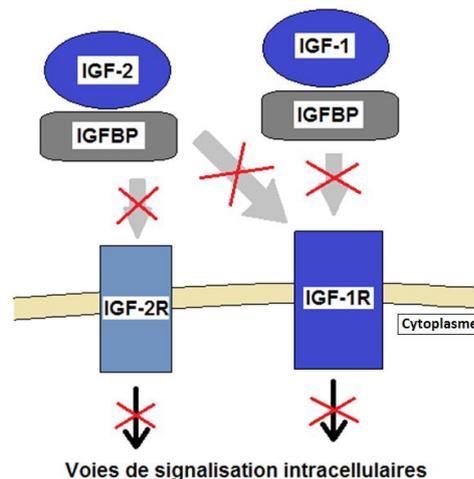


Illustration n°11 : Inactivation des IGFs par les protéines de liaison (40, 72).

Lorsque que l'IGF-1 est libéré, il active l'IGF-1R, déclenchant alors des voies de signalisation intracellulaires et conduit à l'expression des gènes régulant la prolifération, la différenciation, et la survie cellulaire (40, 72). Or, l'IGF-1R peut être également activé par l'insuline, notamment quand elle est en excès (53) (Illustration n°12).

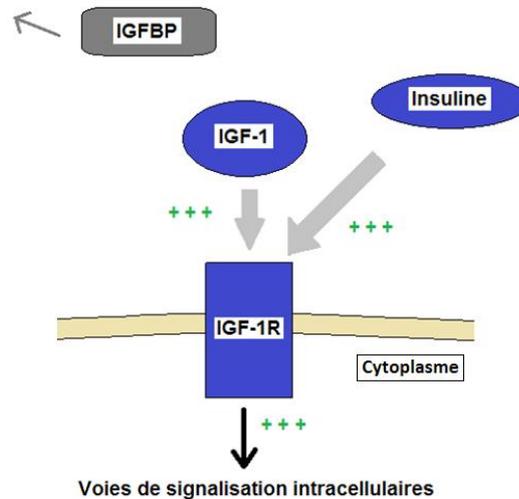


Illustration n°12 : Activation de l'IGF-1R par l'IGF-1 et l'Insuline (40, 53, 72).

2.5.2 Alimentation riche en glucides et IGF

Un repas à IG élevé provoquerait une diminution du taux des protéines de liaison de liaison de l'IGF-1 (IGFBP-3), augmentant ainsi le taux d'IGF-1 circulant librement et donc, de son activité (74, 75).

A l'inverse, une autre étude montrent qu'un repas à faible IG augmenterait le taux d'IGFBP-3, diminuant ainsi l'action de l'IGF-1 sur son récepteur (74).

Ainsi, une consommation importante de glucides à fort IG stimulerait les voies de signalisation liées à l'Insuline et à l'IGF-1 (24).

2.5.3 Rôle dans les cancers des VADS

2.5.3.1 Voies de signalisation issues de l'IGF-1R

Les deux principales voies de signalisation amplifiant la carcinogenèse sont les voies Ras-ERK et P13K-AKT-mTOR (11, 40, 72, 76) (Figure 10).

Elles fonctionnent par le déclenchement en cascade de nombreuses protéines (Illustration n°13). Le couplage de l'IGF1-R à son ligand stimule son activité tyrosine kinase entraînant la phosphorylation des protéines IRS et Shc (40, 53), lesquelles, à leur tour, agissent sur les protéines Ras puis Raf, MEK et ERK ou P13K puis AKT, mTOR et S6K1 (11, 40, 72, 76).

ERK favoriserait la prolifération et la différenciation des cellules cancéreuses.

S6K1 induirait :

- La croissance cellulaire ;
- l'intensification de la prolifération ;
- la synthèse des protéines ;
- le métabolisme (induction de la glycolyse aérobie grâce à C-Myc et HIF) ;
- l'inhibition de l'apoptose.

L'action conjointe de ces voies de signalisation permettrait la transformation cellulaire en intensifiant :

- l'expression génique ;
- l'angiogenèse ;
- le remodelage de la matrice extra-cellulaire (MEC) ;
- l'invasion des tissus environnants ;
- la formation de métastases ;
- la résistance aux traitements.

Ces voies participeraient également à la création du microenvironnement tumoral (MET) (40).

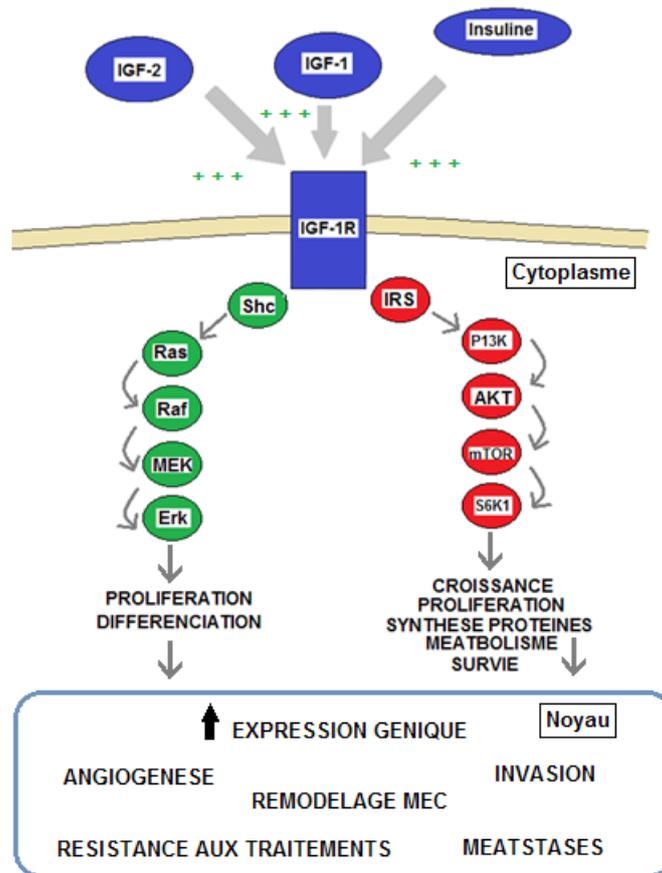


Illustration n°13 : Conséquences de l'activation de l'IGF-1R sur la carcinogénèse (40).

2.5.3.2 Rôle de l'IGF-1 et de l'IGFBP-3

Des concentrations sériques élevées en IGF-1 libre (c'est-à-dire non rattaché aux protéines de liaison) seraient associées à un risque accru de cancers des VADS (40, 74).

L'IGF-1R, dont les voies de signalisation conduiraient à la carcinogénèse, serait sur-exprimé dans les cellules cancéreuses des VADS (40, 69, 72).

De même, l'affaiblissement de son activité, provoqué de manière expérimentale, entraînerait une diminution de la prolifération (77) ainsi qu'une régression tumorale (69). Il pourrait alors servir de cible thérapeutique (69, 78).

Cependant, les résultats des recherches sur les rôles de l'IGF-1 et son récepteur sont controversés. En effet, une étude signale que l'inhibition du système IGF n'aurait pas permis d'améliorer les résultats cliniques (76). De plus, la concentration d'IGF-1

ne serait pas augmentée dans les cancers des VADS (79), en particulier dans les tumeurs récurrentes du larynx (74).

Comme évoqué précédemment, l'augmentation du taux d'IGFBP-3 aurait pour effet la réduction de l'IGF-1 circulant librement, minimisant ainsi l'activité de l'IGF-1R (74). De plus, l'IGFBP-3 posséderait un rôle propre dans le déclenchement de l'apoptose. Ainsi, le rôle de l'IGFBP-3 pourrait être comparé à celui d'un suppresseur de tumeur (40). La diminution de sa concentration serait un évènement précoce associé à un faible taux de survie, dans les cancers de la langue. De cette manière, il pourrait devenir une cible thérapeutique dans les cancers des VADS (80).

Il existe cependant des données contradictoires au sujet de l'IGFBP-3 soulignant la complexité de son rôle. En effet, la co-expression de l'IGFBP-3 avec l'IGF-1R serait synonyme de récurrence cancéreuse aggravée après traitement chirurgical des VADS (81). Ceci s'expliquerait par l'existence de deux types d'IGFBP-3.

- Le premier, associé aux cellules posséderait une faible affinité pour l'IGF-1 et favoriserait la prolifération cellulaire ;
- Le second, issu du sérum, manifesterait une forte affinité pour l'IGF-1 et stimulerait l'apoptose (81).

Il convient également d'évoquer le rôle des voies de signalisation issues des récepteurs à l'insuline. Le récepteur de type A (IR-A) stimulerait la prolifération, la survie et la migration des cellules cancéreuses alors que le récepteur de type B (IR-B) serait davantage lié à la régulation du métabolisme. Les cellules malignes surexprimeraient l'isoforme A. Cela suggère que l'insuline agirait comme un facteur de croissance auprès des cellules cancéreuses (53).

2.5.4 EGF, VEGF, glucides et cancers des VADS

Comme l'indique leur nom, les facteurs EGF (*Epidermal Growth Factor*) et VEGF (*Vascular Epidermal Growth Factor*) ont un rôle dans la croissance et le renouvellement des tissus épithéliaux et vasculaires (38).

Le fonctionnement de ces facteurs serait similaire à celui du système IGF. En effet, un régime pauvre en glucides diminuerait les concentrations d'EGF et de VEGF circulants

(respectivement -38% et -21%) (46). De plus, la surexpression du récepteur à l'EGF (EGFR) serait associée à une réponse diminuée aux traitements de chimiothérapie (1) et radiothérapie (1, 38).

L'activation de l'EGFR par l'EGF stimulerait les voies de signalisation RAS-ERK et PI3K-AKT-mTOR dans les tumeurs des VADS. Comme dans le cas de l'IGF, ces voies susciteraient la prolifération, la survie, l'invasion, la formation de métastases et l'angiogenèse (1, 38).

Elles permettraient également une augmentation de la production d'interleukine-8 (IL-8) et de VEGF, favorisant l'inflammation et l'angiogenèse (38).

Ainsi elles entretiendraient la carcinogenèse (1, 38).

2.6 Glycosylation des protéines et cancers des VADS

La glycosylation est un processus permettant d'ajouter des dérivés de sucres (les glycanes), à certaines protéines membranaires (82) et intracellulaires (59).

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie induiraient une augmentation de la glycosylation en particulier par le N-acétylglucosamine (GlcNAc) (48, 58).

Bien que la structure des protéines soit déterminée génétiquement, leurs fonctions sont modulées par les glycanes (82). Ceci va profondément influencer la stabilité des protéines et le fonctionnement cellulaire (la transcription, la traduction, la transduction du signal, la dégradation du protéasome, l'apoptose et les relations de la cellule avec son micro-environnement) (59).

L'amplification de la glycosylation des protéines cytoplasmiques favoriserait la carcinogenèse. Elle modulerait les voies de signalisation ainsi que l'activité des enzymes métaboliques et celle de nombreux facteurs de transcription dont : MYC, p53, STAT5, NF-κB (58, 59). De cette manière elle serait associée au volume et à la récurrence tumorales, ainsi qu'à la présence de métastases dans la carcinogenèse du larynx (59).

L'intensification de la glycosylation des protéines membranaires accentuerait le caractère malin des cellules, leur capacité à former des métastases et leur résistance aux chimiothérapies. De plus, elle serait une cible thérapeutique potentielle (82).

2.7 Stress oxydatif et cancers des VADS

2.7.1 Stress oxydatif issu du métabolisme cellulaire

Le stress oxydatif est une conséquence du métabolisme cellulaire naturel. Il est lié à la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS ou *Reactive Oxygen Species*) telles que l'ion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyde OH^\cdot , ou encore le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ces radicaux libres endommageraient l'ADN et provoqueraient des mutations (11, 53, 83, 84).

De même, les ROS réagiraient avec les protéines et les lipides formant des produits dérivés. Ces derniers modifieraient l'homéostasie intracellulaire contribuant à l'accumulation de mutations et favorisant ainsi la carcinogenèse (53).

Une alimentation à IG élevé influencerait les gènes régulant le niveau des ROS (53) en augmentant leur production (47). Ceci favoriserait le stress oxydatif intracellulaire (53, 84) et stimulerait ainsi la carcinogenèse, en particulier dans les VADS (85).

Les ROS, en plus de leur impact sur le stress oxydatif, activeraient également certains facteurs de transcription pro-tumoraux NF- κ B, AP-1 (86, 87, 88, 89) et EGR1 (90).

2.7.2 Stress oxydatif par glycation des protéines cellulaires

La glycation des protéines correspond à l'ajout d'un sucre (glucose) à une protéine s'effectuant, contrairement à la glycosylation, sans réaction enzymatique (91) (Illustration n°14). Elle est aussi appelée « réaction de Maillard » et s'effectue en trois étapes (91):

- 1) Le groupe carbonyle du glucose réagit avec un acide-aminé d'une protéine formant une base de Schiff (réaction réversible) ;
- 2) Un réarrangement moléculaire forme une molécule plus stable appelée produit Amadori (réaction réversible) ;
- 3) Ce dernier réagit avec une ou plusieurs autres protéines formant ainsi des produits finaux à glycation avancée (AGEs ou *Advanced Glycation End products*) (réaction irréversible).

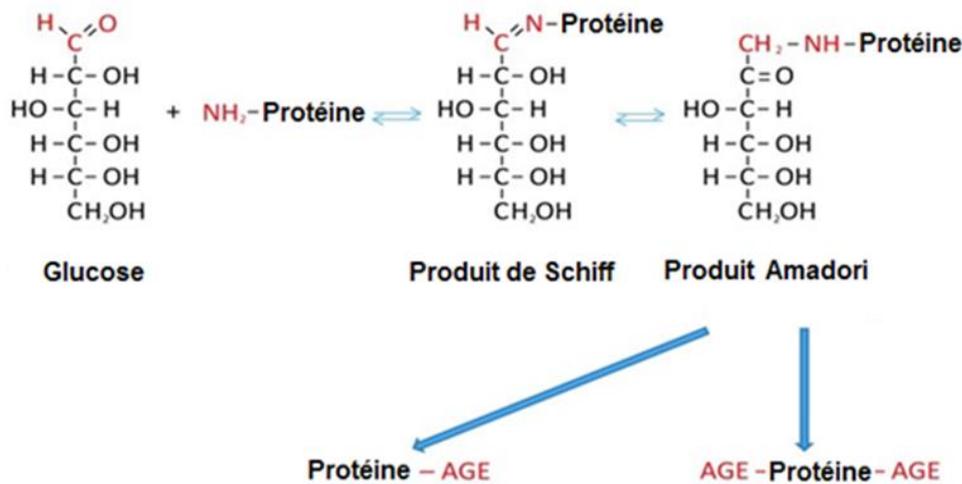


Illustration n°14 : Formation des AGEs (91).

Ces AGEs proviendraient des aliments composés de glucides et des boissons sucrées (91). De plus, la cuisson des aliments favoriserait la formation de ces produits. Enfin, ils se formeraient dans notre organisme en raison d'une glycémie trop élevée (84, 91).

A ce titre, l'hémoglobine glyquée (Hba1C), utilisée pour indiquer le niveau moyen de la glycémie sur une période de trois mois, en est un bon exemple. Cependant elle ne correspond pas tout-à-fait à un AGE, n'ayant pas subi la troisième étape de la réaction de Maillard. Elle serait donc relativement peu nocive en raison de sa réversibilité (91).

La liaison de ces AGEs aux protéines cellulaires ou circulantes altérerait leur structure et leurs fonctions physiologiques (91).

De plus, la réaction de ces AGEs avec leurs récepteurs membranaires (RAGE) engendrerait du stress oxydatif et de l'inflammation modifiant ainsi les mécanismes de la prolifération cellulaire (91).

Les conséquences seraient :

- Un vieillissement accéléré de l'organisme associé de manière indirecte au cancer (91, 92) ;
- Une augmentation de la résistance à l'insuline (91) ;
- Une dénaturation des facteurs impliqués dans la régulation de la transcription des gènes suscitant ainsi la croissance cancéreuse et la formation de métastases (91, 93) ;
- Une modification de la matrice extracellulaire perturbant ses communications avec la cellule, avec pour résultat un dysfonctionnement cellulaire (93).

2.7.3 Diminution des effets des antioxydants

Les élévations de glycémie répétées lors d'une surconsommation en glucides minimiseraient les effets antioxydants de l'acide ascorbique sur le métabolisme (53). Elles diminueraient également le transport de l'acide ascorbique dans les cellules immunitaires, celui-ci leur étant indispensable pour réaliser leur mitose et leur fonction de phagocytose (53).

Ces anomalies réduiraient l'efficacité du système immunitaire, or celui-ci constitue un élément important dans la lutte anti-cancéreuse (53, 11).

2.7.4 Stress oxydatif par diminution du glutathion intracellulaire

L'aldose réductase est une enzyme dont la fonction est de réduire les aldéhydes toxiques intracellulaires en alcools inactifs. Lorsque la concentration cellulaire en glucose devient trop élevée, l'aldose réductase commencerait à réduire également le glucose. Pour cela, l'aldose-réductase devrait consommer un cofacteur (NADPH) essentiel à la régénération du glutathion oxydé. Or, celui-ci est un antioxydant intracellulaire majeur. Ainsi, n'étant pas renouvelé, il favoriserait le stress oxydatif (93) (Illustration n°15).

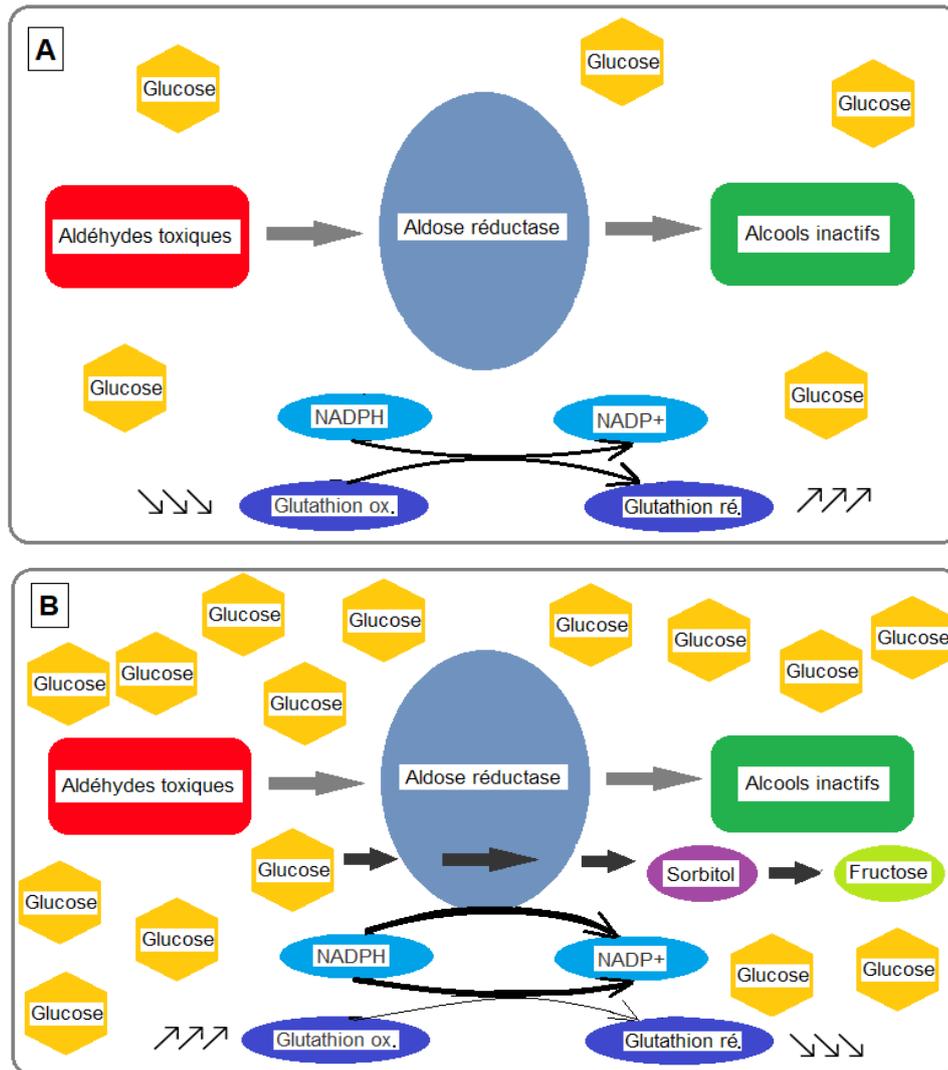


Illustration n°15 : Fonctionnement de l'aldose réductase pour une concentration cellulaire en glucose faible (A) puis élevée (B) (93).

2.8 Inflammation chronique et cancers des VADS

2.8.1 Inflammation aigüe et inflammation chronique

Notre système immunitaire inné fonctionne de manière à produire une réaction inflammatoire aigüe en réponse à un dommage tissulaire (infection, blessure, tumeur cancéreuse...) (53). L'objectif de cette réaction est d'éliminer la cause initiale de la lésion, d'initier la réparation tissulaire et de permettre le retour à l'homéostasie cellulaire. Lorsqu'il n'est pas atteint, l'inflammation persisterait, deviendrait chronique et détériorerait l'organisme (94).

De plus, les mécanismes inflammatoires aigus favoriseraient l'élimination tumorale alors que l'inflammation chronique, en revanche, induirait la carcinogenèse (84, 92, 94).

L'inflammation chronique, débutant parfois sans lésion tissulaire initiale (92), ne serait pas obligatoirement symptomatique (95). Elle pourrait être provoquée par des facteurs liés au mode de vie tels que le stress, l'alimentation et en particulier les glucides à IG élevé (44). Ceci sera évoqué dans la partie suivante.

Elle se manifesterait principalement par une surproduction de cytokines (Interleukines 6, 7, 8, 17, 23, TNF-alpha,...) et facteurs de croissance (IGF-1, EGF, VEGF,...) de la part des cellules inflammatoires et immunitaires (38, 92).

2.8.2 Glucides, inflammation chronique et cancer des VADS

Une alimentation hyperglucidique génèrerait une inflammation chronique au sein de l'organisme (84) en augmentant les concentrations de différents marqueurs tels que :

- la CRP (44, 46) ;
- l'IL 6 (44, 46) ;
- l'IL 7 (44) ;
- l'IL 8 (46) ;
- l'IL 18 (44) ;
- le TNF-alpha (46) ;
- le NF-kB (44) ;
- AP-1 (96) ;
- Egr-1 (96) ;
- PAI-1 (46).

La réduction de la consommation en boissons sucrées, en trois semaines uniquement, suffirait à influencer négativement la CRP (97). Certains auteurs ont alors proposé l'IG comme biomarqueur et prédicteur de l'inflammation chronique (44).

Une élévation significative des marqueurs de l'inflammation énumérés ci-dessus aurait été mise en évidence chez les patients atteints de cancer des VADS (40, 88, 89, 98, 99, 100).

Parallèlement, la diminution du risque de ces cancers, observée chez les patients sous traitements anti-inflammatoires (aspirine et AINS) confirmerait l'importance de ces marqueurs (101, 102).

De plus, une alimentation à IG élevé favoriserait l'inflammation dans les maladies parodontales (saignement au sondage accentué) (83) de même que leur prévalence (103). Ces parodontopathies étant elles-mêmes associées à certaines lésions orales pré-malignes et aux cancers des VADS (40).

Enfin, le cancer est une maladie multifactorielle, l'inflammation chronique agirait également en synergie avec d'autres cancérogènes augmentant le risque carcinogène des VADS. Par exemple, les lésions des tissus muqueux liés à une inflammation chronique pourraient favoriser la pénétration d'agents cancérogènes tels que le tabac, l'alcool et certains produits chimiques alimentaires (40).

2.8.3 Mécanismes inflammatoires

La prolifération et le renouvellement cellulaires permanents au sein des tumeurs décriraient le cancer comme un processus de guérison tissulaire non résolue et amplifiée (92, 95).

Comme évoqué précédemment, les cellules utilisent l'inflammation aiguë pour réparer les blessures. Lorsqu'elles se cancérisent, elles utilisent l'inflammation chronique avec un objectif quelque peu différent : susciter leur propre prolifération (93).

L'inflammation chronique aurait d'autres étiologies (92) :

- le régime alimentaire (pesticides, acides gras saturés,...) ;
- l'environnement (pollution, tabac,...) ;
- les traitements antitumoraux (chimiothérapie, radiothérapie) ;
- une infection chronique (infection par le HPV dans les cancers des VADS).

Bien que ces facteurs soient responsables de mutations directes de l'ADN, ils favoriseraient également la production de cytokines pro-inflammatoires indispensables à la carcinogenèse (92).

Le rôle de l'inflammation chronique dans l'initiation, la promotion et la progression des tumeurs sera étudié dans la partie suivante (92, 104).

Enfin, l'impact du micro-environnement tumoral (MET) pro-inflammatoire sur la carcinogenèse sera également évoqué (38).

2.8.4 Rôle de l'inflammation chronique dans l'initiation, la promotion et la progression des tumeurs

2.8.4.1 Initiation

L'inflammation chronique contribuerait à l'instabilité génétique et aux mutations de l'ADN (92, 94, 95). En effet, la transformation de P53 serait médiée par le Nf-Kb, les ROS et RNS (*Reactive Nitrogen Species*) produits par les cellules inflammatoires. Ces ROS et RNS inhiberaient également les enzymes de réparation des mésappariements provoquant ainsi la modification des gènes suppresseurs de tumeur Tgfr2 et Bax (92).

Ces altérations génétiques favoriseraient à leur tour l'inflammation conduisant à une spirale négative, inflammation-mutations, au profit des tumeurs (92).

2.8.4.2 Promotion

Les facteurs pro-inflammatoires activeraient les facteurs de transcription NF-κB, STAT3 et AP-1. Ces derniers auraient pour rôle d'activer les gènes contrôlant la croissance, la prolifération, la survie et la production de cytokines. NF-κB et STAT3 interfèreraient avec la synthèse de p53 diminuant ainsi son pouvoir antitumoral (92).

2.8.4.3 Progression

Comme lors de la promotion, les molécules inflammatoires activeraient les facteurs NF- κ B, STAT3 et AP-1. Ces derniers activeraient les gènes favorisant l'invasivité, la motilité et l'angiogenèse (IL-8, CXCL1, VEGF et HIF1 α) (92).

Différentes cytokines (IL-1, TNF- α et IL-6) agiraient sur les cellules inflammatoires, augmentant ainsi leurs sécrétions de métalloprotéinase matricielles (MMPs) (92). Leur rôle est de dégrader la matrice extra-cellulaire (MEC) permettant l'invasion des tissus environnants par les cellules tumorales et la formation de métastases. Les facteurs de transcription gouvernant l'expression des MMPs seraient une fois de plus NF- κ B et STAT3 (92).

2.8.5 Rôle du microenvironnement inflammatoire

Le MET se compose de cellules cancéreuses et non cancéreuses. Les premières induiraient, au moyen de cytokines (38, 92), une modification du phénotype des secondes devenant ainsi des cellules associées à la tumeur (38, 40, 59, 92). Cette « coopération » provoquerait une désorganisation tissulaire caractéristique des cancers (43, 105) et aurait plusieurs objectifs :

- Les cellules associées participeraient à l'angiogenèse, indispensable à l'apport de nutriments en faveur des cellules transformées (38) ;
- Leur production de cytokines stimulerait les capacités pléiotropiques des cellules tumorales (38) ;
- Il y aurait une suppression de la surveillance immunitaire (38) ;
- l'inflammation issue du microenvironnement diminuerait l'efficacité des traitements (92).

2.8.6 Cellules associées à la tumeur

Pour communiquer entre elles, et contrôler la croissance tumorale, les cellules tumorales et leurs associées utilisent les cytokines et facteurs de croissance, de façon

autocrine et paracrine. Elles peuvent également communiquer par contact direct (92, 106).

Les cellules non cancéreuses composant le MET sont principalement (38, 92) :

- des cellules immunitaires : macrophages, lymphocytes T, neutrophiles, mastocytes ;
- des cellules du stroma tumoral : fibroblastes, cellules endothéliales, péricytes, cellules mésenchymateuses.

2.8.6.1 Les macrophages associés aux tumeurs

Ils favorisent la croissance tumorale et ont un rôle indispensable dans l'angiogenèse, l'invasion et la formation des métastases :

Ils produisent d'importantes quantités de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-23), de même que des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Une concentration élevée de macrophages associés aux tumeurs serait associée à des taux de survie diminués (92).

2.8.6.2 Les lymphocytes T associés aux tumeurs

Chez le sujet sain les lymphocytes T sont la composante centrale de la réponse antitumorale (38).

La modification de leur phénotype conduirait à la tumorigenèse, l'angiogenèse et la production de ROS en raison de (38):

- la diminution de leur prolifération ;
- leur incapacité à provoquer la mort des cellules cancéreuses ;
- le déséquilibre de leur profil cytokinique ;
- l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques (éliminent les cellules cancéreuses) ;
- l'activation des lymphocytes T suppresseurs (inhibent la réponse immunitaire) ;
- la diminution de l'expression des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH I) ;
- la diminution de l'immunité à médiation cellulaire par les cellules présentatrices de l'antigène.

2.8.6.3 Les fibroblastes associés aux tumeurs

Les fibroblastes associés aux tumeurs seraient les éléments cellulaires les plus critiques du microenvironnement. Ils contribueraient à la prolifération, l'invasion et la formation des métastases (38).

Ils sécrèteraient une variété de facteurs essentiels à la carcinogénèse (38) :

- les métalloprotéines matricielles (MMPs) ;
- le CXCL12 (il favorise l'inflammation, la croissance et la formation métastases) ;
- le HGF (il favorise la croissance, la motilité, l'invasion, l'angiogénèse).

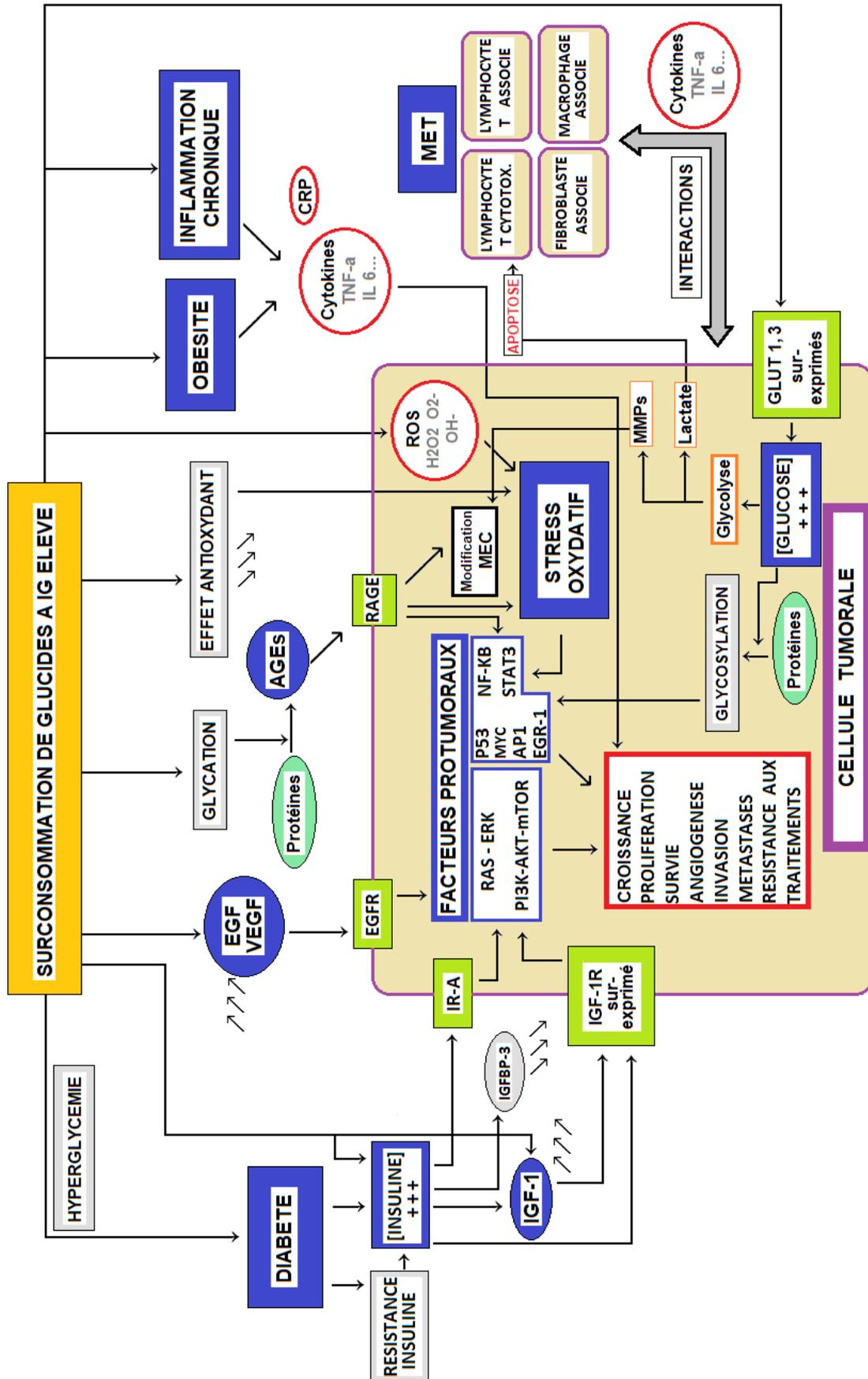


Illustration n°16 : Répercussions de la surconsommation de glucides à IG élevé en rapport avec la carcinogénèse des VADS (107).

3 Conclusion

Ce travail avait pour objectif d'évaluer si la surconsommation de glucides, en particulier ceux dont l'IG est élevé, était associée à la carcinogenèse des VADS.

Il était nécessaire pour cela d'évoquer leur place dans l'alimentation actuelle mais aussi leur rôle dans le métabolisme général.

Aussi, il a été mis en évidence que le régime alimentaire actuel ne correspondait pas à nos besoins physiologiques.

Par ailleurs, nous nous sommes aperçus que la surconsommation de glucides à IG élevé était motivée par le plaisir qu'ils procurent, les industriels en tirant avantage.

Dans un deuxième temps, les conséquences métaboliques et pathologiques de cette surutilisation (glycolyse aérobie, hyperglycémie, résistance à l'insuline, diabète, obésité, activation des facteurs de croissance, glycosylation des protéines, stress oxydatif et inflammation), suivies de leur rôle dans la carcinogenèse des VADS ont été mis en évidence.

En définitive, ces résultats semblent indiquer l'existence d'un lien indirect entre la surconsommation de glucides à IG élevé et la carcinogenèse des VADS.

Ces considérations devraient amener les professionnels de santé à sensibiliser davantage les patients sur les méfaits des glucides et en particulier des sucres libres dits « cachés ».

Ils n'ont, en effet, pas toujours conscience de la présence de ces derniers dans la majeure partie de leur alimentation.

Ainsi, les Chirurgiens-dentistes, acteurs importants de santé publique, devraient les encourager à réduire leur consommation d'aliments sucrés et attirer leur attention sur le rôle préventif de cette diminution envers les cancers, en particulier ceux des VADS.

Glossaire

AGE (*Advanced Glycation End products*). Produits issus de la glycation des protéines ou lipides correspondant à l'ajout de sucres par une réaction non enzymatique. Ils seraient impliqués dans le vieillissement et le développement de maladies dégénératives (diabète, cancer, athérosclérose, maladie rénale chronique, maladie d'Alzheimer) (91).

AKT (appelée également protéine kinase B). Enzyme de type kinase impliquée dans la voie de signalisation intracellulaire PI3K-AKT-Mtor-S6K. Elle est activée par PI3K et elle déclenche à son tour Mtor (108).

AP1 (*Activation Protein 1*). Famille de facteurs de transcriptions pro-inflammatoires. Ils réguleraient la transcription de gènes impliqués dans la réponse immunitaire notamment ceux des cytokines (109).

Bax. Protéine appartenant à la famille des Bcl-2. Elle favoriserait l'apoptose (contrairement à Bcl-2). Son expression serait régulée par P53 (109).

Bcl-2. Protéine inhibant l'apoptose. Elle serait exprimée par de nombreux types cellulaires, en particulier les lymphocytes T et B (109).

CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité). Ensembles de gènes codant pour différents éléments tels que : les cytokines, les protéines du complément, les molécules impliquées dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T (108).

CRP (Protéine C-Réactive). Protéine plasmatique impliquée dans la réponse immunitaire. C'est un marqueur de l'inflammation (108).

CXCL1. Cytokine pro-inflammatoire (110).

EGF (*Epidermal Growth Factor*). Hormone pléiotrope ubiquitaire. Sa fixation sur le récepteur à l'EGF (EGFR) stimulerait l'activité mitotique (111).

EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Récepteur à l'EGF possédant une activité tyrosine kinase. Il pourrait de même être activé par d'autres ligands tels que les AGEs. Il est la cible d'une molécule chimiothérapeutique très utilisée, le Cetuximab® (46, 111).

EGFR 1. Facteur de transcription pro-inflammatoire. Il jouerait un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire et l'apoptose (87).

ERK 1 et 2. Enzymes de type kinases impliquées dans la voie de signalisation des MAP kinases (RAS-RAF-MEK-ERK). Elles sont activées par MEK et stimuleraient : la division, la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules (40).

FFAs (*Free Fatty Acids*). Acides gras libres impliqués dans la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique. Une masse adipeuse importante induirait une libération en grande quantité de ces FFAs de même que certaines cytokines (IL 1, IL 6, Tnf-alpha,...) (112).

GLUT 1 à 6. Protéines membranaires dont le rôle est de transporter le glucose à l'intérieur des cellules. Les GLUT 1 et 3 présenteraient une forte affinité envers le glucose et seraient surexprimés dans les cellules cancéreuses des VADS leur conférant un apport énergétique optimal (11).

HbA1C. Protéine d'hémoglobine modifiée par l'ajout de glucose (glycation). Sa valeur biologique reflète la glycémie moyenne des trois derniers mois. Elle est utilisée pour le suivi et le contrôle de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Chez le patient non diabétique sa valeur se situe entre 4 et 6 % de l'hémoglobine totale (113).

HIF1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*). Facteur de transcription le plus important dans la réponse adaptative des cellules à l'hypoxie. Il serait impliqué dans de nombreux cancers en favorisant la glycolyse aérobie, la survie, l'invasion, de même que l'angiogenèse dans les carcinomes épidermoïdes oraux (en stimulant l'expression du VEGF).

La surexpression de HIF-1 serait synonyme de pronostic défavorable (38).

HPV (*Human Papilloma Virus*). Virus impliqué dans les infections des VADS. Il en existerait plus de 120 types mais seuls quelques-uns seraient cancérigènes (HPV-16 et 18).

Leur capacité à transformer les cellules serait liée à leurs oncoprotéines (E6 et E7), responsables de l'inactivation de p53 et pRb.

L'intégrité du système IGF serait un élément indispensable à l'action de ces virus (4).

IGF-1 (*Insulin like Growth Factor-1*). Facteur de croissance ressemblant à l'insuline. Il posséderait un rôle important dans le développement de nombreux cancers (40).

IGF-1R (*Insulin like Growth Factor-1 Receptor*). Protéine membranaire servant de récepteur à l'IGF-1. Il serait impliqué dans : la prolifération et la survie cellulaires, l'angiogenèse, l'invasion et la formation de métastases.

Il serait également activé par l'IGF-2 et l'insuline (40).

IL 6 (Interleukine 6). Cytokine pro-inflammatoire et pro-tumorale majeure. Elle posséderait un rôle anti-apoptotique. Son activation déclencherait la phosphorylation de plusieurs facteurs de transcription, en particulier STAT3 (104).

IL-17 (Interleukine 17). Cytokine pro-inflammatoire majeure. Elle jouerait un rôle important dans l'amplification de l'inflammation en favorisant l'induction de nombreux autres facteurs pro-inflammatoires, dont le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1, avec lesquels elle agirait en synergie. Elle stimulerait également l'angiogenèse (104).

MEK 1 et 2. Enzymes de type kinases impliquées dans la voie de signalisation des MAP kinases (RAS-RAF-MEK-ERK). Elles sont activées par RAF et déclenchent à leur tour ERK (114).

MCP1. Chimiockine-clé favorisant la migration et l'infiltration des monocytes et macrophages de la circulation sanguine vers le microenvironnement tumoral. Elle participerait à l'inhibition de la surveillance immunitaire et à l'inflammation (115).

MMPs (Métalloprotéinases matricielles). Enzymes protéolytiques impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) favorisant l'invasion et la migration des

cellules tumorales. Plusieurs facteurs, dont l'EGFR, stimuleraient leur production et en particulier dans la carcinogénèse des VADS.

Elles sont sécrétées par les cellules tumorales, les fibroblastes associés au cancer et autres cellules inflammatoires.

Les MMP 2 et 9 (facteurs de mauvais pronostic) dégradent le collagène de type IV.

Le MMP-9 peut dégrader de nombreux éléments du micro-environnement (élastine, fibrilline, laminine, gélatine, collagène de type V, XI et XVI).

Le MMP-13 participe à l'angiogénèse par l'augmentation du taux de VEGF (38).

Mtor (ou mTOR). Enzyme-clé impliquée dans la voie de signalisation intracellulaire PI3K-AKT-Mtor-S6K. Dans les cellules transformées elle solliciterait : la croissance, la prolifération, la motilité et la survie. De même que la glycolyse aérobie et synthèse des protéines.

Elle est activé par AKT avant d'animer elle-même S6K1 (116).

MYC (ou C-MYC). Protéine contrôlant l'expression de nombreux de gènes impliqués dans la régulation du métabolisme cellulaire.

Dans les cellules mutées, MYC stimule la prolifération cellulaire autonome, la croissance, l'angiogénèse et la déstabilisation du génome. De plus elle bloque la différenciation.

Elle serait impliquée dans 60 à 70% des cancers et pourrait être une cible thérapeutique non négligeable (117).

Nf-Kb. Facteur de transcription-clé formant le lien entre inflammation et progression tumorale. Il régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire, la survie, l'invasion et la création de métastases. Il serait activé une fois libéré de sa protéine inhibitrice (IKB) par certaines cytokines pro-inflammatoires dont le TNF-alpha (104).

PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*). Enzyme de type kinase impliquée dans la voie de signalisation intracellulaire PI3K-AKT-Mtor-S6K1.

Elle est activée par différentes protéines (dont les protéines IRS) et agit de même sur AKT. Son altération serait fréquente dans les cellules cancéreuses (118).

P53. Protéine suppresseur de tumeur. Elle jouerait un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie tissulaire en permettant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Sa mutation, retrouvée dans de nombreux cancers, favoriserait la prolifération et la survie des cellules transformées (119).

PAI-1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*). Protéine impliquée dans la cicatrisation des lésions tissulaires. Son rôle serait d'inhiber la fibrinolyse.

Sa concentration augmentée dans plusieurs cancers serait synonyme de pronostic médiocre.

L'expression du gène PAI-1 serait régulée par de nombreux facteurs de transcription, cytokines, facteurs de croissance (TGF- β , IL-1 β , EGF), mais aussi par l'insuline (120).

Protéines IRS. Famille de protéines cytoplasmiques dont le rôle est de transmettre les signaux provenant de récepteurs membranaires (IGF-1R, IR) à d'autres protéines (PI3K, Grb-2,...) afin d'activer les fonctions cellulaires.

Dans le contexte de la carcinogenèse, ces protéines favoriseraient : la glycolyse aérobie, la prolifération, la survie, l'angiogenèse, l'invasion et la formation de métastases (121).

TGFBR2 (*Transforming Growth Factor Beta Receptor 2*). Protéine membranaire formant un hétérodimère avec le récepteur du TGF-beta afin de le lier. Ce complexe moléculaire possède une activité tyrosine-kinase.

il activerait les protéines régulant la transcription des gènes relatifs à : la prolifération, l'arrêt du cycle cellulaire, la cicatrisation tissulaire, l'immunosuppression et la carcinogenèse.

Les mutations du gène TGFBR2 seraient associées au développement de certaines tumeurs (122).

RAF. Enzyme de type kinase impliquée dans la voie de signalisation des MAP kinases (RAS-RAF-MEK-ERK). Elle est activée par RAS et stimule à son tour MEK (40).

RAS. Enzyme de type kinase impliquée dans la voie de signalisation des MAP kinases (RAS-RAF-MEK-ERK). Sa fonction est initiée par la protéine SHC puis elle déclenche à son tour l'action de RAF (40).

Récepteurs à activité tyrosine-kinase. Protéines membranaires dont la fonction de phosphorylation permet l'activation des protéines cytoplasmiques (protéines IRS, SHC). Ils sont notamment représentés par l'IGFR-1, l'IR, l'EGFR (40).

S6K1. Enzyme de type kinase impliquée dans la voie de signalisation intracellulaire PI3K-AKT-Mtor-S6K1. Elle est activée par Mtor. Dans les cellules tumorales elle induit : la synthèse des protéines, la croissance, la prolifération cellulaire, la glycolyse aérobie (grâce à C-MYC et HIF) et l'inhibition de l'apoptose (40).

STAT 3 et 5. Facteurs de transcription majeurs impliqués dans la transduction du signal, la prolifération et la survie cellulaire (104).

TNF- α . Cytokine pro-inflammatoire possédant un rôle carcinogène majeur. Il serait produit par les cellules tumorales ou par les cellules inflammatoires du micro-environnement.

Il favoriserait : la production de ROS, la survie, l'angiogenèse, la formation de métastases et l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques (104).

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Facteur de croissance stimulant l'angiogenèse (38).

Voie PI3K-AKT-Mtor-S6K1. Voie de signalisation intracellulaire permettant la transmission des signaux venant des récepteurs membranaires (IGF-1R, IR, EGFR) vers les protéines PI3K, AKT, Mtor et S6K1 régulant le métabolisme cellulaire.

Dans les cellules mutées, elle activerait : la croissance, la prolifération, la différenciation, la motilité, la survie et le trafic intracellulaire (40).

Voie RAS-RAF-MEK-ERK (ou voie des MAP kinases). Voie de signalisation intracellulaire permettant la transmission des signaux venant des récepteurs membranaires (IGF-1R, IR, EGFR) vers les protéines RAS, RAF, MEK et ERK régulant le métabolisme cellulaire (division, croissance, prolifération et différenciation).

Elle jouerait un rôle important dans la majorité des cancers (40).

Références bibliographiques

1. Safdari Y, Khalili M, Farajnia S, Asgharzadeh M, Yazdani Y, Sadeghi M. Recent advances in head and neck squamous cell carcinoma--a review. *Clin Biochem.* sept 2014;47(13-14):1195-202.
2. Mukherjee PK, Funchain P, Retuerto M, Jurevic RJ, Fowler N, Burkey B, et al. Metabolomic analysis identifies differentially produced oral metabolites, including the oncometabolite 2-hydroxyglutarate, in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *BBA Clin.* 18 déc 2016;7:8-15.
3. Forastiere AA, Trotti A, Pfister DG, Grandis JR. Head and Neck Cancer: Recent Advances and New Standards of Care. *Journal of Clinical Oncology.* 10 juin 2006;24(17):2603-5.
4. Tezal M. Interaction between Chronic Inflammation and Oral HPV Infection in the Etiology of Head and Neck Cancers. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:575242.
5. Melkonian SC, Daniel CR, Ye Y, Pierzynski JA, Roth JA, Wu X. Glycemic Index, Glycemic Load, and Lung Cancer Risk in Non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 mars 2016;25(3):532-9.
6. Wang Z, Uchida K, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, et al. Sugars, sucrose and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. *Scand J Gastroenterol.* mai 2014;49(5):581-8.
7. Dong J-Y, Qin L-Q. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2011;126(2):287-94.
8. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B. Les lésions précancéreuses épithéliales buccales. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 févr 2017;144(2):100-8.
9. Tumeurs malignes de la cavité buccale - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/oral/oral-cancer/malignant-tumours/?region=on>
10. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization;2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf
11. Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond).* 26 oct 2011;8:75.
12. Costanzo J di. L'alimentation préhistorique: alimentation de demain? *Nutrition Clinique et Métabolique* 2001 ; 15 : 124-30.
13. Schlienger J-L, Monnier L. Du « sel indien » au High Fructose Corn Syrup Histoire du sucre des origines à nos jours. *Médecine des maladies Métaboliques* Vol 6, N° 5 - novembre 2012 pp. 451-455.

14. Helle S, Brommer JE, Pettay JE, Lummaa V, Enbuske M, Jokela J. Evolutionary demography of agricultural expansion in preindustrial northern Finland. *Proc Biol Sci* [Internet]. 7 nov 2014;281(1794). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211450/>
15. Meyer J. Histoire du sucre. Paris, France : Desjonquères; 1989. 336p.
16. FAOSTAT [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QD/visualize>
17. OCDE/FAO (2016), Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO 2016-2025, Éditions OCDE, Paris. Disponible sur: http://dx.doi.org/10.1787/agr_outlook-2016-fr
18. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248.
19. Brands [Internet]. The Coca-Cola Company. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.coca-colacompany.com/brands/the-coca-cola-company/>
20. 2011 per capita consumption. The Coca-Cola Company. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.coca-colacompany.com/annual-review/2011/pdf/2011-per-capita-consumption.pdf>
21. Ströhle A, Hahn A. Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis. *Nutr Res*. juin 2011;31(6):429-35.
22. Eaton SB, Konner MJ, Cordain L. Diet-dependent acid load, Paleolithic nutrition, and evolutionary health promotion. *Am J Clin Nutr*. 1 févr 2010;91(2):295-7.
23. Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis¹². *Am J Clin Nutr*. oct 2015;102(4):922-32.
24. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Over-stimulation of insulin/IGF-1 signaling by western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from laron syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 24 juin 2011;8:41.
25. Schlienger J-L, Monnier L. Histoire du goût sucré : entre morale et plaisir. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 juin 2014;8(3):346-51.
26. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense Sweetness Surpasses Cocaine Reward. *PLoS ONE* [Internet]. 1 août 2007;2(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1931610/>
27. Madsen HB, Ahmed SH. Drug versus sweet reward: greater attraction to and preference for sweet versus drug cues. *Addict Biol*. mai 2015;20(3):433-44.
28. Acton RB, Vanderlee L, Hobin EP, Hammond D. Added sugar in the packaged foods and beverages available at a major Canadian retailer in 2015: a descriptive analysis. *CMAJ Open*. 12 janv 2017;5(1):E1-6.

29. Moussard C. Biochimie et biologie moléculaire. Bruxelles, Belgique : De Boeck; 2010. 366 p.
30. Cau P. Cours de Biologie Cellulaire UE2. 5e éd. Paris, France : Ellipses; 2012. 600p.
31. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A. L'essentiel de la biologie cellulaire. 3e éd. Paris, France : Médecine Sciences Publications; 2012. 731p.
32. Clar C, Al-Khudairy L, Loveman E, Kelly SA, Hartley L, Flowers N, et al. Low glycaemic index diets for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 2017;7:CD004467.
33. Scazzina F, Dall'Asta M, Casiraghi MC, Sieri S, Del Rio D, Pellegrini N, et al. Glycemic index and glycemic load of commercial Italian foods. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* mai 2016;26(5):419-29.
34. Chiu C-J, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* janv 2011;30(1):18-53.
35. Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr.* janv 2009;89(1):97-105.
36. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care.* déc 2008;31(12):2281-3.
37. Yu Z, Lowndes J, Rippe J. High-fructose corn syrup and sucrose have equivalent effects on energy-regulating hormones at normal human consumption levels. *Nutr Res.* déc 2013;33(12):1043-52.
38. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, Luginbuhl A, Bar-ad V, Pribitkin E, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol.* avr 2014;41(2):217-34.
39. Baba AI, Câtoi C. CARCINOGENESIS [Internet]. The Publishing House of the Romanian Academy; 2007 [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9552/>
40. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* 2017 Apr;772:78–104.
41. Head and Neck Cancers [Internet]. National Cancer Institute. [cité 25 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>
42. Oliveira PA, Colaço A, Chaves R, Guedes-Pinto H, P D-L-C, F L, et al. Chemical carcinogenesis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* déc 2007;79(4):593-616.
43. Bedessem B, Ruphy S. SMT or TOFT? How the Two Main Theories of Carcinogenesis are Made (Artificially) Incompatible. *Acta Biotheor.* 1 sept 2015;63(3):257-67.

44. Bosma-den Boer MM, van Wetten M-L, Pruijboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab (Lond)*. 2012 Apr 17;9(1):32.
45. Zheng J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). *Oncol Lett*. déc 2012;4(6):1151-7.
46. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, et al. Comparison of Low Fat and Low Carbohydrate Diets on Circulating Fatty Acid Composition and Markers of Inflammation. *Lipids*. 1 janv 2008;43(1):65-77.
47. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. janv 2006;27(1):15-20.
48. Huang S-M, Wu C-S, Chiu M-H, Yang H-J, Chen G-S, Lan C-CE. High-glucose environment induced intracellular O-GlcNAc glycosylation and reduced galectin-7 expression in keratinocytes: Implications on impaired diabetic wound healing. *J Dermatol Sci*. août 2017;87(2):168-75.
49. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients* [Internet]. 14 avr 2017;9(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409724/>
50. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(1):52-67.
51. Xu XD, Shao SX, Jiang HP, Cao YW, Wang YH, Yang XC, et al. Warburg effect or reverse Warburg effect? A review of cancer metabolism. *Oncol Res Treat*. 2015;38(3):117-22.
52. Kumar D. Regulation of glycolysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Postdoc J*. janv 2017;5(1):14-28.
53. Szablewski L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Oct;30(7):543-53.
54. Rapport mondial sur le diabète. Genève: Organisation mondiale de la santé;2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254648/1/9789242565256-fre.pdf>
55. Larousse Médical. 4e éd. Paris : Larousse ; 2006. p. 436, 984-985.
56. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J*. juill 2014;61(7):B4890.
57. McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, O'neill K, Samman S, Steinbeck K, et al. Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 24 juill 2006;166(14):1466-75.
58. Hart GW, Akimoto Y. The O-GlcNAc Modification. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., éditeurs. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 2nd éd. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1954/>

59. Starska K, Forma E, Brzezińska-Błaszczyk E, Lewy-Trenda I, Bryś M, Józwiak P, et al. Gene and protein expression of O-GlcNAc-cycling enzymes in human laryngeal cancer. *Clin Exp Med*. 2015;15:455-68.
60. Prediabetes & Insulin Resistance | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/prediabetes-insulin-resistance>
61. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Sep;131:124–31.
62. Spratt DE, Beadle BM, Zumsteg ZS, Rivera A, Skinner HD, Osborne JR, et al. The Influence of Diabetes Mellitus and Metformin on Distant Metastases in Oropharyngeal Cancer: A Multicenter Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2016 Mar 1;94(3):523–31.
63. Tseng K-S, Lin C, Lin Y-S, Weng S-F. Risk of head and neck cancer in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study in Taiwan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. août 2014;140(8):746-53.
64. Charles M-A. Épidémiologie des obésités de l'adulte. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/gn/10-51421/> [Internet]. 28 mars 2015 [cité 25 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/965490/resultatrecherche/2>
65. D'Souza SS, Sri Charan Bindu B, Mohammed Ali M, Tisha A, Deepthi KV, Siona S, et al. Nutritional profile of High Fat Simple Carbohydrate Diet used to induce metabolic syndrome in C57BL/6J mice. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 1 mars 2016;3(Supplement C):41-9.
66. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet*. 1 janv 2005;365(9453):36-42.
67. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obesity Reviews*. 2009 Jan 1;10(1):36–50.
68. Tonstad S, Malik N, Haddad E. A high-fibre bean-rich diet versus a low-carbohydrate diet for obesity. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Apr;27 Suppl 2:109–16.
69. Barnes CJ, Ohshiro K, Rayala SK, El-Naggar AK, Kumar R. Insulin-like growth factor receptor as a therapeutic target in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 15 juill 2007;13(14):4291-9.
70. Iyengar NM, Kochhar A, Morris PG, Morris LG, Zhou XK, Ghossein RA, et al. Impact of obesity on the survival of patients with early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer*. 1 avr 2014;120(7):983-91.

71. Iyengar NM, Ghossein RA, Morris LG, Zhou XK, Kochhar A, Morris PG, et al. White adipose tissue inflammation and cancer-specific survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer*. 15 déc 2016;122(24):3794-802.
72. Durzyńska J. IGF axis and other factors in HPV-related and HPV-unrelated carcinogenesis (review). *Oncol Rep*. déc 2014;32(6):2295-306.
73. Kaaks R. Nutrition, insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. *Novartis Found Symp*. 2004;262:247-260; discussion 260-268.
74. Biddinger SB, Ludwig DS. The insulin-like growth factor axis: a potential link between glycemic index and cancer. *Am J Clin Nutr*. août 2005;82(2):277-8.
75. Smith R, Mann N, Mäkeläinen H, Roper J, Braue A, Varigos G. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Mol Nutr Food Res*. juin 2008;52(6):718-26.
76. Limesand KH, Chibly AM, Fribley A. Impact of targeting insulin-like growth factor signaling in head and neck cancers. *Growth Horm IGF Res*. oct 2013;23(5):135-40.
77. Elferink LA, Resto VA. Receptor-tyrosine-kinase-targeted therapies for head and neck cancer. *J Signal Transduct*. 2011;2011:982879.
78. Matsumoto F, Valdecanas DN, Mason KA, Milas L, Ang KK, Raju U. The Impact of Timing of EGFR and IGF-1R Inhibition for Sensitizing Head and Neck Cancer to Radiation. *Anticancer Res*. 1 août 2012;32(8):3029-35.
79. Zhi X, Lamperska K, Golusinski P, Schork NJ, Luczewski L, Golusinski W, et al. Expression levels of insulin-like growth factors 1 and 2 in head and neck squamous cell carcinoma. *Growth Horm IGF Res*. août 2014;24(4):137-41.
80. Papadimitrakopoulou VA, Brown EN, Liu DD, El-Naggar AK, Jack Lee J, Hong WK, et al. The prognostic role of loss of insulin-like growth factor-binding protein-3 expression in head and neck carcinogenesis. *Cancer Lett*. 28 juill 2006;239(1):136-43.
81. Sun J-M, Jun HJ, Ko YH, Park YH, Ahn YC, Son Y-I, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3, in association with IGF-1 receptor, can predict prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. août 2011;47(8):714-9.
82. Glavey SV, Huynh D, Reagan MR, Manier S, Moschetta M, Kawano Y, et al. The cancer glycome: carbohydrates as mediators of metastasis. *Blood Rev*. juill 2015;29(4):269-79.
83. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients* [Internet]. 30 août 2016;8(9).
84. Milward MR, Chapple ILC. The role of diet in periodontal disease. *Dental Health BSDHT* [Internet]. 1 may 20013;52(3):18-21. Disponible sur: <http://www.bsdht.org.uk/res/DH%20May%20p18-21.pdf>
85. Korde SD, Basak A, Chaudhary M, Goyal M, Vagga A. Enhanced nitrosative and oxidative stress with decreased total antioxidant capacity in patients with oral precancer and oral squamous cell carcinoma. *Oncology*. 2011;80(5-6):382-9.

86. Abbas S, Alam S, Pal A, Kumar M, Singh D, Ansari KM. UVB exposure enhanced benzanthrone-induced inflammatory responses in SKH-1 mouse skin by activating the expression of COX-2 and iNOS through MAP kinases/NF- κ B/AP-1 signalling pathways. *Food Chem Toxicol.* oct 2016;96:183-90.
87. Ondrey FG, Dong G, Sunwoo J, Chen Z, Wolf JS, Crowl-Bancroft CV, et al. Constitutive activation of transcription factors NF-(kappa)B, AP-1, and NF-IL6 in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines that express pro-inflammatory and pro-angiogenic cytokines. *Mol Carcinog.* oct 1999;26(2):119-29.
88. Jackson-Bernitsas DG, Ichikawa H, Takada Y, Myers JN, Lin XL, Darnay BG, et al. Evidence that TNF-TNFR1-TRADD-TRAF2-RIP-TAK1-IKK pathway mediates constitutive NF-kappaB activation and proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 1 mars 2007;26(10):1385-97.
89. Vander Broek R, Snow GE, Chen Z, Van Waes C. Chemoprevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma through Inhibition of NF- κ B Signaling. *Oral Oncol.* oct 2014;50(10):930-41.
90. Hasan RN, Schafer AI. Hemin upregulates Egr-1 expression in vascular smooth muscle cells via reactive oxygen species ERK-1/2-Elk-1 and NF-kappaB. *Circ Res.* 4 janv 2008;102(1):42-50.
91. Yamagishi S-I, Matsui T. Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention. *Nutrition.* févr 2016;32(2):157-65.
92. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 19 mars 2010;140(6):883-99.
93. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes.* 1 juin 2005;54(6):1615-25.
94. Chronic Inflammation [Internet]. National Cancer Institute. [cité 30 juin 2017]. Disponible sur : <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/chronic-inflammation>
95. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. 9e éd. New york : Ed Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins. 2011. 2280 p.
96. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr.* juill 2004;80(1):51-7.
97. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* août 2011;94(2):479-85.

98. Choudhury B, Srivastava S, Choudhury HH, Purkayastha A, DuttaGupta S, Ghosh SK. Arginase and C-reactive protein as potential serum-based biomarker of head and neck squamous cell carcinoma patients of north east India. *Tumour Biol.* juill 2014;35(7):6739-48.
99. Kesselring R, Thiel A, Pries R, Trenkle T, Wollenberg B. Human Th17 cells can be induced through head and neck cancer and have a functional impact on HNSCC development. *Br J Cancer.* 12 oct 2010;103(8):1245-54.
100. Li F-J, Cai Z-J, Yang F, Zhang S-D, Chen M. Th17 expression and IL-17 levels in laryngeal squamous cell carcinoma patients. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(5):484-90.
101. Jayaprakash V, Rigual NR, Moysich KB, Loree TR, Nasca MAS, Menezes RJ, et al. Chemoprevention of head and neck cancer with aspirin: a case-control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* nov 2006;132(11):1231-6.
102. Ahmadi N, Goldman R, Seillier-Moiseiwitsch F, Noone A-M, Kosti O, Davidson BJ. Decreased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Otolaryngol.* 2010;2010:424161.
103. Lula ECO, Ribeiro CCC, Hugo FN, Alves CMC, Silva AAM. Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data. *Am J Clin Nutr.* oct 2014;100(4):1182-7.
104. Lin W-W, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest.* mai 2007;117(5):1175-83.
105. Sonnenschein C, Soto AM, Rangarajan A, Kulkarni P. Competing views on cancer. *J Biosci.* 2014 Apr;39(2):281–302.
106. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda).* avr 2010;25(2):85-101.
107. Schéma personnel.
108. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique.* Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson; 2016. 328p.
109. Khalfaoui T, Beltaief O, Amel OM. Expression des facteurs apoptotiques Bax et Bcl-2 dans la conjonctive des patients diabétiques: étude préliminaire. /data/revues/01815512/00300008/799/ [Internet]. 29 mars 2008 [cité 24 oct 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/132905>
110. Wolff HA, Rolke D, Rave-Fränk M, Schirmer M, Eicheler W, Doerfler A, et al. Analysis of chemokine and chemokine receptor expression in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) cell lines. *Radiat Environ Biophys.* mars 2011;50(1):145-54.
111. Hsu J-Y, Chang K-Y, Chen S-H, Lee C-T, Chang S-T, Cheng H-C, et al. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 enhances head and neck squamous cell carcinoma metastasis through fibronectin up-regulation. *Oncotarget.* 22 déc 2014;6(3):1723-39.
112. Boden G. Obesity and Free Fatty Acids (FFA). *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2008;37(3):635-ix.

113. Hsu J-Y, Chang K-Y, Chen S-H, Lee C-T, Chang S-T, Cheng H-C, et al. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 enhances head and neck squamous cell carcinoma metastasis through fibronectin up-regulation. *Oncotarget*. 22 déc 2014;6(3):1723-39.
114. Gardner AM, Vaillancourt RR, Lange-Carter CA, Johnson GL. MEK-1 phosphorylation by MEK kinase, Raf, and mitogen-activated protein kinase: analysis of phosphopeptides and regulation of activity. *Mol Biol Cell*. févr 1994;5(2):193-201.
115. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. juin 2009;29(6):313-26.
116. Dan HC, Ebbs A, Pasparakis M, Van Dyke T, Basseres DS, Baldwin AS. Akt-dependent Activation of mTORC1 Complex Involves Phosphorylation of mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) by I κ B Kinase α (IKK α). *J Biol Chem*. 5 sept 2014;289(36):25227-40.
117. Poole CJ, van Riggelen J. MYC—Master Regulator of the Cancer Epigenome and Transcriptome. *Genes (Basel)* [Internet]. 13 mai 2017;8(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5448016/>
118. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation, and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer*. janv 2015;15(1):7-24.
119. Dietary downregulation of mutant p53 levels via glucose restriction: Mechanisms and implications for tumor therapy: *Cell Cycle: Vol 11, No 23* [Internet]. [cité 28 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.22778>
120. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in Tissue Fibrosis. *J Cell Physiol*. févr 2012;227(2):493-507.
121. Shaw LM. The insulin receptor substrate (IRS) proteins. *Cell Cycle*. 1 juin 2011;10(11):1750-6.
122. TGFBR2 transforming growth factor beta receptor 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7048>.

Table des illustrations

Illustration n°1 : Evolutions comparées de la production mondiale de sucre et de la population mondiale depuis 1760	14
Illustration n°2 : Consommation de boissons sucrées par habitant dans le monde en 1991, 2001 et 2011.....	15
Illustration n°3 : Part des nutriments dans le régime alimentaire au cours de l'histoire	15
Illustration n°4 : Quantités de sucres (ajoutés ou non), en fonction du type d'aliment industriel.....	17
Illustration n°5 : Molécules de glucose, fructose, saccharose et lactose	19
Illustration n°6 : rendement des différentes étapes du catabolisme du glucose	20
Illustration n°7 : Variation du pic de glycémie en fonction de l'IG une heure après le repas	22
Illustration n°8 : IG des aliments courants.....	23
Illustration n°9 : Etapes de la carcinogenèse	25
Illustration n°10 : Variation de la glycémie et de l'insulinémie en fonction de l'alimentation. Régime 1 : hyperglucidique à IG élevé, régime 2 : hypoglycémique à IG faible, régime 3 : hyperprotéiné à IG faible	30
Illustration n°11 : Inactivation des IGFs par les protéines de liaison.....	33
Illustration n°12 : Activation de l'IGF-1R par l'IGF-1 et l'Insuline	34
Illustration n°13 : Conséquences de l'activation de l'IGF-1R sur la carcinogenèse	36
Illustration n°14 : Formation des AGEs.....	40
Illustration n°15 : Fonctionnement de l'aldose réductase pour une concentration cellulaire en glucose faible (A) puis élevée (B)	42
Illustration n°16 : Répercussions de la surconsommation de glucides à IG élevé en rapport avec la carcinogenèse des VADS	49

Rôle de la surconsommation de glucides à indice glycémique élevé dans la carcinogenèse des voies aéro-digestives supérieures / **NORMAND Samuel**.- 66 p : 16 ill. ; 122 réf.

Domaines : Pathologie ; Sciences fondamentales.

Mots clés Rameau: Voies aérodigestives – Cancer ; Index glycémique ; Régimes riches en glucides ; Troubles du métabolisme ; Inflammation

Mots clés FMeSH: Tumeurs de la tête et du cou ; Index glycémique ; Troubles du métabolisme du glucose ; Inflammation.

Résumé de la thèse :

L'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures est en augmentation constante depuis 1973. La surconsommation de glucides à indice glycémique (IG) élevé, caractéristique du régime occidental, pourrait être un facteur de risque de ces cancers.

La première partie soulignera la place de ces glucides dans le régime alimentaire actuel. Leur nature addictive sera évoquée. Puis, un rappel concernant leur métabolisme sera entrepris.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude des conséquences pathologiques de la surconsommation de glucides à IG élevé (hyperglycémie, résistance à l'insuline, diabète, obésité, activité des facteurs de croissance, glycosylation des protéines, stress oxydatif et inflammation chronique). Enfin, la façon dont ces répercussions favoriseraient la carcinogenèse des VADS sera mise en évidence.

En définitive, ces résultats semblent indiquer l'existence d'un lien indirect entre la surconsommation de glucides à IG élevé et la carcinogenèse des VADS.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Madame le Docteur Céline CATTEAU

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Madame le Docteur Sarah LHOMME